ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tarceva 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 25 mg di erlotinib (come erlotinib cloridrato).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 27,43 mg di Lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compresse bianco-giallastre, rotonde, biconvesse, con la scritta "T 25" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC):
Tarceva è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR.

Tarceva è indicato anche come trattamento di mantenimento (switch maintenance) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia.

Tarceva è indicato anche nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. Nei pazienti con tumori senza mutazioni attivanti dell'EGFR, Tarceva è indicato quando altre opzioni di trattamento non sono considerate idonee.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.

Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-IHC negativi (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma pancreatico:
Tarceva in associazione con la gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con malattia localmente avanzata.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tarceva deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di terapie antineoplastiche.

Pazienti con carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule:
Prima di iniziare la terapia con Tarceva in pazienti chemio-naive con NSCLC avanzato o metastatico deve essere effettuato il test della mutazione EGFR.

La dose giornaliera raccomandata di Tarceva è di 150 mg da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo.

Pazienti con carcinoma pancreatico:
La dose giornaliera raccomandata di Tarceva è di 100 mg da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo, in associazione con gemcitabina (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della gemcitabina nell'indicazione del carcinoma pancreatico).
In pazienti in cui non si sviluppa un rash cutaneo nelle prime 4-8 settimane di terapia deve essere rivalutato se continuare il trattamento con Tarceva (vedere paragrafo 5.1).

Qualora fosse necessario modificare la dose, deve essere ridotta di 50 mg per volta (vedere paragrafo 4.4).
Tarceva è disponibile nei dosaggi da 25 mg, 100 mg e 150 mg.
L'uso concomitante di substrati e modulatori del CYP3A4 può rendere necessaria una modifica della posologia (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con insufficienza epatica: l'eliminazione di erlotinib avviene attraverso il metabolismo epatico e l'escrezione biliare. Sebbene l'esposizione a erlotinib sia risultata simile in pazienti con moderata compromissione della funzione epatica (punteggio di Child-Pugh di 7-9) e in pazienti con funzione epatica adeguata, si deve procedere con cautela nel somministrare Tarceva a pazienti con insufficienza epatica. Se si verificano reazioni avverse gravi, si deve considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento con Tarceva. La sicurezza e l'efficacia di erlotinib non sono state studiate in pazienti con disfunzione epatica grave (AST/SGOT e ALT/SGPT > 5 x ULN). Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti affetti da grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale: la sicurezza e l'efficacia di erlotinib non sono state studiate in pazienti con insufficienza renale (creatininemia >1,5 volte il limite superiore del valore normale). Sulla base dei dati di farmacocinetica, nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario modificare la posologia (vedere paragrafo 5.2). Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti affetti da grave insufficienza renale.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di erlotinib in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti pediatrici.

Fumatori: è stato dimostrato che il fumo di sigaretta riduce l'esposizione a erlotinib del 50-60 %. La dose massima tollerata di Tarceva nei pazienti con NSCLC che fumano sigarette è risultata pari a 300 mg. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di una dose più elevata rispetto a quelle iniziali raccomandate, non sono state determinate nei pazienti che continuano a fumare (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Pertanto, ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perchèé le concentrazioni plasmatiche di erlotinib nei fumatori sono ridotte rispetto a quelle dei non fumatori.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a erlotinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato di mutazione dell'EGFR:
Per valutare lo stato di mutazione dell'EGFR di un paziente è importante che venga scelta una metodologia ben convalidata e robusta per evitare determinazioni falsamente negative o falsamente positive.

Fumatori
Ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perchè le concentrazioni plasmatiche di erlotinib sono ridotte nei fumatori rispetto a quelle dei non fumatori. Il grado di riduzione potrebbe essere clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.5).

Interstiziopatia polmonare (ILD)
Non comunemente, sono stati segnalati casi di eventi interstiziopatia polmonare (ILD)- simili, anche fatali, nei pazienti che assumevano Tarceva per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), del carcinoma pancreatico o di altri tumori solidi in fase avanzata. Nello studio registrativo BR.21 nel NSCLC, l'incidenza della ILD (0,8 %) è risultata identica nel gruppo placebo e nel gruppo Tarceva. In una meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati per il trattamento del NSCLC (esclusi gli studi di fase I e di fase II a singolo braccio per mancanza di gruppi di controllo) l'incidenza dei eventi ILD-simili è stata dello 0,9% con Tarceva rispetto allo 0,4% nei pazienti nei bracci di controllo. Nello studio sul carcinoma pancreatico in associazione con la gemcitabina, l'incidenza degli eventi ILD-simili è stata del 2,5 % nel gruppo trattato con Tarceva e gemcitabina rispetto allo 0,4 % nel gruppo trattato con placebo e gemcitabina. Tra le diagnosi riportate nei pazienti sospettati di avere eventi ILD-simili sono comparse la polmonite, la polmonite da radiazioni, la polmonite da ipersensibilità, la polmonite interstiziale, l'interstiziopatia polmonare, la bronchiolite obliterante, la fibrosi polmonare, la sindrome da stress respiratorio acuto, l'alveolite e l'infiltrazione polmonare. I sintomi sono comparsi da pochi giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con Tarceva. Frequente è risultata la presenza di fattori di confondimento o concorrenti, quali la chemioterapia concomitante o precedente, la precedente radioterapia, la preesistente pneumopatia parenchimale, le metastasi o le infezioni polmonari. Una più alta incidenza di ILD (il 5% circa con un tasso di mortalità dell'1,5%) è stata osservata tra i pazienti Giapponesi.

Nei pazienti che hanno insorgenza acuta di sintomi polmonari inspiegati nuovi e/o progressivi, quali dispnea, tosse e febbre, la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta in attesa della valutazione diagnostica. Pazienti trattati contemporaneamente con erlotinib e gemcitabina devono essere monitorati attentamente per la possibilità di sviluppare tossicità ILD-simile. In caso di diagnosi di ILD, occorre sospendere Tarceva e intraprendere un trattamento adeguato secondo necessità (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea, disidratazione, sbilanciamento degli elettroliti ed insufficienza renale
Nel 50 % circa dei pazienti trattati con Tarceva si è manifestata diarrea (inclusi casi molto rari ad esito fatale); la diarrea di intensità moderata o grave deve essere trattata, ad esempio con loperamide. In alcuni casi può essere necessario ridurre la dose. Negli studi clinici le dosi sono state ridotte di 50 mg per volta. Le riduzioni di dose di 25 mg per volta non sono state studiate. In caso di diarrea grave o persistente, nausea, anoressia o vomito associato a disidratazione, la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta e devono essere adottate misure adeguate al trattamento della disidratazione (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati rari casi di ipopotassemia ed insufficienza renale (inclusi casi ad esito fatale). Alcuni casi erano secondari ad una disidratazione severa causata da diarrea, vomito e/o anoressia, mentre altri erano dovuti alla chemioterapia concomitante. Nei casi di diarrea più grave o persistente, o che porti a disidratazione, particolarmente nei gruppi di pazienti con fattori di rischio aggravanti (in particolare in concomitanza con un trattamento chemioterapico e altri farmaci, sintomi o patologie o altre condizioni predisponenti, inclusa l'età avanzata) la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta e devono essere adottate misure adeguate per la reidratazione intensiva del paziente per via endovenosa. Inoltre, la funzione renale e gli elettroliti sierici, incluso il potassio, devono essere monitorati nei pazienti a rischio di disidratazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Epatite, insufficienza epatica
Sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica (inclusi casi fatali) in corso di trattamento con Tarceva. La patologia epatica pre-esistente o la co-somministrazione di farmaci epatotossici sono stati considerati fattori confondenti. In tali pazienti, deve essere pertanto preso in considerazione un esame periodico della funzionalità epatica. La somministrazione di Tarceva deve essere interrotta se le alterazioni della funzionalità epatica sono severe (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Tarceva non è raccomandato in pazienti con grave disfunzione epatica.

Perforazione gastrointestinale
Nei pazienti che assumono Tarceva aumenta il rischio di sviluppare una perforazione gastrointestinale, evento osservato con frequenza non comune (inclusi alcuni casi ad esito fatale). Il rischio è più elevato nei pazienti che assumono in concomitanza agenti antiangiogenici, corticosteroidi, FANS, e/o chemioterapia a base di taxani, o con precedenti anamnestici di ulcera peptica o malattia diverticolare. Il trattamento con Tarceva deve essere definitivamente interrotto nei pazienti che sviluppano una perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cutanei di tipo bolloso, esfoliativo
Sono stati riportati disturbi cutanei di tipo bolloso, vescicolare ed esfoliativo, compresi casi molto rari indicativi della sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, che in alcuni casi sono stati fatali (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Tarceva deve essere interrotto o sospeso se il paziente sviluppa gravi disturbi di tipo bolloso, vescicolare o esfoliativo. I pazienti con alterazioni cutanee di tipo bolloso ed esfoliativo devono essere valutati per la presenza di infezioni cutanee e trattati in accordo alle linee guida locali.

Patologie oculari
I pazienti che presentano segni o sintomi suggestivi di cheratite come un'infiammazione acuta degli occhi o un peggioramento della stessa, lacrimazione, fotofobia, vista offuscata, dolore all'occhio e/o occhio rosso, devono essere riferiti prontamente ad uno specialista in oftalmologia. Se viene confermata una diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento con Tarceva deve essere interrotto o sospeso. Se viene diagnosticata una cheratite, dovranno essere considerati attentamente i benefici ed i rischi di continuare il trattamento. Tarceva deve essere utilizzato con cautela in pazienti con una storia di cheratite, cheratite ulcerativa o grave occhio secco. L'utilizzo di lenti a contatto è anch'esso un fattore di rischio per cheratite ed ulcerazione. Sono stati riportati casi molto rari di perforazione o ulcerazione della cornea durante l'uso di Tarceva. (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con altri medicinali
I potenti induttori del CYP3A4 possono ridurre l'efficacia di erlotinib mentre i potenti inibitori del CYP3A4 possono portare ad un aumento della tossicità. Il trattamento concomitante con questo tipo di sostanze deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Altre forme d'interazione
Erlotinib è caratterizzato da una diminuzione di solubilità a valori di pH superiori a 5. Medicinali che alterano il pH del tratto gastro-intestinale (GI) superiore, come gli inibitori della pompa protonica, gli antagonisti H2 e gli antiacidi, possono alterare la solubilità di erlotinib e quindi la sua biodisponibilità. Aumentare la dose di Tarceva, quando somministrato in concomitanza con questi medicinali, potrebbe non compensare la riduzione di esposizione. L'associazione di erlotinib con inibitori della pompa protonica deve essere evitata. Gli effetti della somministrazione concomitante di erlotinib con antagonisti H2 ed antiacidi non sono noti, tuttavia, è probabile che vi sia una ridotta biodisponibilità. Pertanto deve essere evitata la somministrazione concomitante di queste associazioni (vedere paragrafo 4.5). Se si considera necessario l'uso di antiacidi in corso di terapia con Tarceva, questi devono essere assunti almeno 4 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione giornaliera della dose di Tarceva.

Le compresse contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Erlotinib ed altri substrati del CYP
Erlotinib è un potente inibitore del CYP1A1 e un moderato inibitore del CYP3A4 e del CYP2C8, nonché un forte inibitore della glucuronazione *in vitro* da parte dell'UGT1A1.
A causa dell'espressione molto ridotta del CYP1A1 nei tessuti umani, non è nota la rilevanza fisiologica della forte inibizione del CYP1A1.

Quando erlotinib è stato somministrato in associazione con ciprofloxacina, un moderato inbitore del CYP1A2, l'esposizione a erlotinib [AUC] è aumentata significativamente del 39 %, mentre non è stata osservata alcuna variazione statisticamente significativa a livello della $C_{max.}$ In modo analogo l'esposizione al metabolita attivo è aumentata del 60 % e del 48 % circa per l'AUC e la C_{max}, rispettivamente. La rilevanza clinica di questo incremento non è stata determinata. Si deve procedere con cautela nel somministrare ciprofloxacina o potenti inibitori del CYP1A2 (ad es. fluvoxamina) in associazione con erlotinib. In caso si osservino reazioni avverse correlate ad erlotinib, si può ridurre il dosaggio di erlotinib.

Il pre-trattamento o la co-somministrazione di Tarceva non hanno modificato la clearance dei substrati prototipici del CYP3A4, quali midazolam ed eritromicina, ma sembravano ridurre la biodisponibilità orale di midazolam fino al 24 %. In un altro studio clinico, erlotinib non ha modificato la farmacocinetica del substrato del CYP3A4/2C8 paclitaxel somministrato in concomitanza. Pertanto sono improbabili significative interazioni con la clearance di altri substrati del CYP3A4.

L'inibizione della glucuronazione può provocare interazioni con i medicinali che sono substrati dell'UGT1A1 e la cui clearance avviene esclusivamente attraverso questa via. I pazienti con ridotti livelli di espressione dell'UGT1A1 o con alterazioni genetiche della glucuronazione (ad esempio la malattia di Gilbert) possono presentare un aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina e devono essere trattati con cautela.

Nell'uomo erlotinib viene metabolizzato nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP1A2. Anche il metabolismo extraepatico, mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dal CYP1B1 nel tessuto tumorale, fornisce un potenziale contributo alla clearance metabolica di erlotinib. Sono possibili interazioni con i principi attivi che vengono metabolizzati da questi enzimi o che su di essi agiscono da inibitori o da induttori.

I potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 riducono il metabolismo di erlotinib e fanno aumentare le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. In uno studio clinico, l'uso concomitante di erlotinib e ketoconazolo (200 mg orali due volte al giorno per 5 giorni), un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dell'esposizione a erlotinib (86 % dell'AUC e 69 % della C_{max}). Perciò si deve procedere con cautela nel somministrare erlotinib in associazione a un potente inibitore del CYP3A4, come gli antifungini azolici (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo), gli inibitori della proteasi, l'eritromicina o la claritromicina. Se necessario, occorre ridurre la dose di erlotinib, soprattutto in presenza di tossicità.

I potenti induttori dell'attività del CYP3A4 aumentano il metabolismo di erlotinib e riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. In uno studio clinico, l'uso concomitante di erlotinib e rifampicina (600 mg/die orali per 7 giorni), un potente induttore del CYP3A4, ha determinato una riduzione del 69 % della mediana dell'AUC di erlotinib. La co-somministrazione di rifampicina e di una singola dose di Tarceva da 450 mg ha determinato un'esposizione media di erlotinib (AUC) pari al 57,5 % rispetto a quella ottenibile dopo somministrazione di una dose singola di 150 mg di Tarceva, in assenza del trattamento con rifampicina. Deve essere pertanto evitata la co-somministrazione di Tarceva con induttori del CYP3A4. Per i pazienti che necessitano un trattamento concomitante con Tarceva ed un potente induttore del CYP3A4, come la rifampicina, deve essere considerato un aumento della dose a 300 mg, mentre la loro sicurezza (che includa la funzionalità renale ed epatica e gli elettroliti sierici) è strettamente monitorata e, se ben tollerato per più di 2

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

settimane, potrebbe essere preso in considerazione un ulteriore aumento della dose a 450 mg con un monitoraggio rigoroso della sicurezza. Una riduzione dell'esposizione può verificarsi anche con altri induttori come la fenitoina, la carbamazepina, i barbiturici o l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Si deve procedere con cautela quando questi principi attivi sono associati a erlotinib. Quando possibile, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi privi di una potente attività induttiva sul CYP3A4.

Erlotinib ed anticoagulanti derivati cumarinici
In pazienti che hanno ricevuto Tarceva sono stati riportati casi di interazione con anticoagulanti derivati cumarinici, incluso il warfarin, che hanno determinato un incremento dell'INR (Rapporto Normalizzato Internazionale) e di eventi emorragici, che in alcuni casi sono stati fatali. I pazienti che assumono anticoagulanti derivati cumarinici devono essere monitorati regolarmente in termini di qualsiasi modificazione del tempo di protrombina o dell'INR.

Erlotinib e statine
La combinazione di Tarceva e di una statina può aumentare il rischio di una miopatia indotta da statina, inclusa la rabdomiolisi, che è stata osservata raramente.

Erlotinib e fumatori
I risultati di uno studio di interazione farmacocinetica hanno evidenziato, dopo somministrazione di Tarceva, una riduzione significativa di 2,8; 1,5 e 9 volte rispettivamente dell'AUC_{inf}, della C_{max} e della concentrazione plasmatica a 24 ore nei fumatori, rispetto ai non fumatori (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, i pazienti che ancora fumano devono essere incoraggiati a smettere di fumare il prima possibile, prima dell'inizio della terapia con Tarceva, altrimenti le concentrazioni plasmatiche di erlotinib vengono ridotte. L'effetto clinico della ridotta esposizione non è stato definitivamente accertato, ma può essere clinicamente significativo.

Erlotinib ed inibitori della glicoproteina P
Erlotinib è un substrato della glicoproteina P, trasportatore del principio attivo. La co-somministrazione di inibitori della glicoproteina P, ad esempio ciclosporina e verapamil, potrebbe portare a una alterata distribuzione e/o alterata eliminazione di erlotinib. Le conseguenze di tale interazione, ad esempio la tossicità a carico del SNC, non sono state accertate. Si deve procedere con cautela in tali situazioni.

Erlotinib ed i medicinali che alterano il pH
Erlotinib è caratterizzato da una diminuzione di solubilità a valori di pH superiori a 5. I medicinali che alterano il pH del tratto gastro-intestinale (GI) superiore possono alterare la solubilità di erlotinib e di conseguenza la sua biodisponibilità. La co-somministrazione di erlotinib con omeprazolo, un inibitore di pompa protonica (PPI), ha diminuito l'esposizione a erlotinib [AUC] e la concentrazione massima [C_{max}] rispettivamente del 46 % e del 61 %. Non è stato rilevato alcun cambiamento del T_{max} o dell'emivita. La somministrazione concomitante di Tarceva con 300 mg di ranitidina, un antagonista del recettore H2, ha ridotto l'esposizione a erlotinib [AUC] e le concentrazioni massime [C_{max}] rispettivamente del 33 % e del 54 %. Aumentare la dose di Tarceva, quando somministrato in concomitanza con questi farmaci, potrebbe non compensare la riduzione di esposizione. Tuttavia, somministrando Tarceva in modo sfalsato, 2 ore prima o 10 ore dopo 150 mg di ranitidina b.i.d, l'esposizione a erlotinib [AUC] e le concentrazioni massime [C_{max}] si sono ridotte solo del 15 % e del 17 %, rispettivamente. L'effetto degli antiacidi sull'assorbimento di erlotinib non è stato indagato ma l'assorbimento potrebbe essere alterato, determinando livelli plasmatici inferiori. Riassumendo, l'associazione di erlotinib con inibitori della pompa protonica deve essere evitata. Se si considera necessario l'uso di antiacidi in corso di terapia con Tarceva, questi devono essere assunti almeno 4 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione giornaliera della dose di Tarceva. Se si prende in considerazione l'impiego della ranitidina, si devono somministrare i due farmaci in modo sfalsato: Tarceva deve essere assunto almeno 2 ore prima o 10 ore dopo la somministrazione di ranitidina.

Erlotinib e Gemcitabina
In uno studio di fase Ib, non sono stati osservati effetti significativi della gemcitabina sulla farmacocinetica di erlotinib, né effetti significativi di erlotinib sulla farmacocinetica della gemcitabina.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Erlotinib e Carboplatino/Paclitaxel
Erlotinib aumenta le concentrazioni del platino. In uno studio clinico l'uso concomitante di erlotinib con carboplatino e paclitaxel ha determinato un aumento dell'AUC_{0-48} del platino totale del 10,6 %. Anche se questo incremento è statisticamente significativo, l'entità di questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Nella pratica clinica potrebbero esserci altri co-fattori che determinano un aumento dell'esposizione al carboplatino, come l'insufficienza renale. Non sono stati osservati effetti significativi di carboplatino o paclitaxel sulla farmacocinetica di erlotinib.

Erlotinib e Capecitabina
La capecitabina può aumentare le concentrazioni di erlotinib. Quando erlotinib è stato somministrato in associazione a capecitabina è stato rilevato un aumento statisticamente significativo dell'AUC di erlotinib ed un aumento poco rilevante della Cmax se confrontati con i valori osservati in un altro studio nel quale erlotinib era stato somministrato da solo. Non vi sono stati effetti significativi di erlotinib sulla farmacocinetica di capecitabina.

Erlotinib e gli inibitori del proteasoma
In relazione al meccanismo d'azione, gli inibitori del proteasoma incluso bortezomib potrebbero influenzare l'attività di inibitori di EGFR incluso erlotinib. Quest'influenza è supportata da una limitata disponibilità di dati clinici e preclinici che evidenziano la degradazione di EGFR attraverso il proteasoma.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati adeguati riguardo all'uso di erlotinib nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità o parti anomali. Tuttavia, un effetto negativo sulla gravidanza non può essere escluso in quanto studi su ratti e conigli hanno mostrato una letalità embrio/fetale aumentata, (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Donne in età fertile
Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare la gravidanza durante il trattamento con Tarceva. Durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo la fine del trattamento si devono usare metodi contraccettivi adeguati. Nelle donne in gravidanza il trattamento va proseguito solo nei casi in cui il potenziale beneficio per la madre superi il rischio per il feto.

Allattamento
Non è noto se erlotinib venga escreto nel latte umano. A causa del danno potenziale per il neonato, si deve raccomandare alle madri di non allattare al seno durante il trattamento con Tarceva.

Fertilità
Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato una ridotta fertilità. Tuttavia, un effetto negativo sulla fertilità non può essere escluso in quanto studi su animali hanno mostrato effetti sui parametri riproduttivi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia erlotinib non è associato a una compromissione delle capacità mentali.

4.8 Effetti indesiderati

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (Tarceva somministrato in monoterapia):

In uno studio randomizzato in doppio cieco (BR.21; Tarceva somministrato come terapia di seconda linea), le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente sono state rash (75 %) e diarrea (54 %), nella maggior parte dei casi di intensità pari al grado 1/2 e gestibili senza alcun intervento.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rash e diarrea di grado 3/4 si sono verificati, rispettivamente, nel 9 % e nel 6 % dei pazienti trattati con Tarceva ed entrambi hanno comportato la sospensione dallo studio per l'1 % dei pazienti. Rash e diarrea hanno richiesto una riduzione del dosaggio rispettivamente nel 6 % e nell'1 % dei pazienti. Nello studio BR.21, il tempo mediano di comparsa del rash è stato di 8 giorni e quello di comparsa della diarrea di 12 giorni.

In generale il rash si manifesta come un'eruzione da lieve a moderata di tipo eritematoso e papulo-pustoloso, che può insorgere o peggiorare nelle aree esposte al sole. Per i pazienti che si espongono al sole può essere consigliabile l'uso di indumenti protettivi e/o di filtri solari (ad es. a base di sostanze minerali).

La Tabella 1 riassume, in base al grado NCI-CTC (Criteri Comuni di Tossicità dell'Istituto Nazionale del Cancro), le reazioni avverse che si sono verificate con maggiore frequenza (≥3 %) tra i pazienti trattati con Tarceva rispetto al gruppo placebo nello studio registrativo BR.21 e almeno nel 10 % dei pazienti del gruppo Tarceva.

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza vengono usati i seguenti termini: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1: Reazioni avverse molto comuni nello studio BR.21

	Erlotinib N = 485			**Placebo N = 242**		
Grado NCI-CTC	**Qualunque grado**	**3**	**4**	**Qualunque grado**	**3**	**4**
Termini preferenziali MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Totale dei pazienti con qualunque evento avverso	99	40	22	96	36	22
Infezioni ed infestazioni						
Infezione*	24	4	0	15	2	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Anoressia	52	8	1	38	5	<1
Patologie dell'occhio						
Cheratocongiuntivite secca	12	0	0	3	0	0
Congiuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Dispnea	41	17	11	35	15	11
Tosse	33	4	0	29	2	0
Patologie gastrointestinali						
Diarrea**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Vomito	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Dolore addominale	11	2	<1	7	1	<1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash ***	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Cute secca	12	0	0	4	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Affaticamento	52	14	4	45	16	4

*Infezioni gravi, con o senza neutropenia, includenti polmonite, sepsi e cellulite.
**Può portare a disidratazione, ipopotassiemia ed insufficienza renale.
***Il rash comprendeva casi di dermatite acneiforme.

In 2 altri studi di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo BO18192 (SATURN) e BO25460 (IUNO); Tarceva è stato somministrato come terapia di mantenimento dopo una prima linea chemioterapica. Questi studi sono stati condotti su un totale di 1532 pazienti con NSCLC avanzato, recidivante o metastatico dopo chemioterapia standard di prima linea a base di platino, non sono state individuate nuove segnalazioni relative alla sicurezza.

Le reazioni avverse osservate più di frequente in pazienti trattati con Tarceva negli studi BO18192 e BO25460 sono state il rash e la diarrea (vedere Tabella 2). Non è stato osservato alcun caso di rash o diarrea di grado 4 in entrambi gli studi. Rash e diarrea hanno causato la sospensione di Tarceva rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti, nello studio BO18192, mentre nessun paziente ha interrotto per rash o diarrea nello studio BO25460 . Modifiche del dosaggio (interruzioni o riduzioni) a

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

causa del rash e della diarrea si sono rese necessarie rispettivamente nell'8,3% e nel 3% dei pazienti, nello studio BO18192 e rispettivamente nel 5,6% e nel 2,8% dei pazienti, , nello studio BO25460 .

Tabella 2: Reazioni avverse più frequenti negli studi BO18192 (SATURN) e BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		**BO25460 (IUNO)***	
	Tarceva n=433	**Placebo n=445**	**Tarceva n=322**	**Placebo n=319**
	%	**%**	**%**	**%**
Rash, tutti i gradi	49,2	5,8	39,4	10,0
Grado 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrea, tutti i gradi	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

* Gruppo per la valutazione della sicurezza

In uno studio di fase III in aperto, ML 20650 condotto su 154 pazienti, la sicurezza di Tarceva per il trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC e mutazioni attivanti dell'EGFR è stata valutata in 75 pazienti; non sono state individuate nuove segnalazioni relative alla sicurezza in questi pazienti. Le reazioni avverse osservate più di frequente in pazienti trattati con Tarceva nello studio ML 20650 sono state il rash e la diarrea (di qualunque grado, rispettivamente 80% e 57%), per la maggior parte d'intensità di grado 1/2 e gestibili senza intervenire. Rash e diarrea di grado 3 si sono verificati rispettivamente nel 9% e nel 4% dei pazienti. Non è stato osservato alcun caso di rash o diarrea di grado 4. Rash e diarrea hanno causato entrambe la sospensione di Tarceva nell'1% dei pazienti. Modifiche della dose (interruzioni o riduzioni) a causa del rash e della diarrea si sono rese necessarie rispettivamente nell'11% e nel 7% dei pazienti.

Carcinoma pancreatico (Tarceva somministrato in concomitanza con la gemcitabina):

Le reazioni avverse più comuni nello studio registrativo PA.3 nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico trattati con Tarceva 100 mg e gemcitabina sono state l'affaticamento, l'eruzione cutanea e la diarrea. Nel braccio Tarceva più gemcitabina, l'eruzione cutanea e la diarrea di grado 3/4 sono state riportate ciascuna nel 5 % dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa dell'eruzione cutanea e della diarrea è stato, rispettivamente, di 10 giorni e 15 giorni. L'eruzione cutanea e la diarrea hanno determinato ciascuna riduzioni posologiche nel 2 % dei pazienti e hanno comportato la sospensione dello studio al massimo nell' 1 % dei pazienti in trattamento con Tarceva più gemcitabina.

Nello studio registrativo PA.3 le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente (≥3 %) nei pazienti trattati con Tarceva 100 mg più gemcitabina rispetto al gruppo trattato con placebo più gemcitabina e in almeno il 10 % dei pazienti del gruppo trattato con Tarceva 100 mg più gemcitabina, sono riassunte nella Tabella 3 in base ai Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute (NCI-CTC).

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza vengono usati i seguenti termini: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3: Reazioni avverse molto comuni nello studio PA.3 (coorte 100 mg)

	Erlotinib N = 259			**Placebo N = 256**		
Grado NCI-CTC	**Qualunque grado**	**3**	**4**	**Qualunque grado**	**3**	**4**
Termini preferenziali MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Totale dei pazienti con qualunque evento avverso	99	48	22	97	48	16
Infezioni ed infestazioni						
Infezione*	31	3	<1	24	6	<1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Diminuzione di peso	39	2	0	29	<1	0
Disturbi psichiatrici						
Depressione	19	2	0	14	<1	0
Patologie del sistema nervoso						
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Tosse	16	0	0	11	0	0
Patologie gastrointestinali						
Diarrea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulenza	13	0	0	9	<1	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Affaticamento	73	14	2	70	13	2
Piressia	36	3	0	30	4	0
Brividi	12	0	0	9	0	0

*Infezioni gravi, con o senza neutropenia, includenti polmonite, sepsi e cellulite.
**Può portare a disidratazione, ipopotassiemia ed insufficienza renale.
***Il rash comprendeva casi di dermatite acneiforme.

Altre osservazioni:

La valutazione sulla sicurezza di Tarceva si basa sui dati relativi a più di 1500 pazienti trattati con almeno una dose da 150 mg di Tarceva in monoterapia e più di 300 pazienti trattati con Tarceva 100 o 150 mg in associazione a gemcitabina.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con Tarceva in monoterapia e in pazienti trattati con Tarceva in concomitanza alla chemioterapia.
Nelle Tabelle 1 e 3 sono riportate le reazioni avverse molto comuni relative agli studi BR21 e PA3, le altre reazioni avverse incluse quelle relative ad altri studi sono riassunte nella Tabella 4.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4: Reazioni avverse per categoria di frequenza

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100 to <1/10)**	**Non comune (≥1/1,000 to <1/100)**	**Raro (≥1/10,000 to <1/1,000)**	**Molto raro (<1/10,000)**
Patologie dell'occhio		-Cheratite -Congiuntivite[1]	- Alterazioni delle ciglia [2]		- Perforazione corneale - Ulcerazione corneale - Uveite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		-Epistassi	- Interstiziopatia polmonare (ILD)[3]		
Patologie gastrointestinali	- Diarrea[7]	- Sanguinamento gastrointestinale [4, 7]	-Perforazioni gastro-intestinali[7]		
Patologie epatobiliari	- Valori anomali dei test di funzionalità epatica [5]			- Insufficienza epatica [6]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		-Alopecia - Secchezza della cute [1] -Paronichia - Follicolite - Acne/ Dermatite acneiforme - Fissurazioni cutanee	-Irsutismo - Alterazioni delle sopracciglia - Unghie fragili e che si staccano - Lievi reazioni cutanee come iperpigmentazione	Eritrodisestesia palmo-plantare o sindrome mano-piede	- Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica [7]
Disordini renali e urinari		- Insufficienza renale[1]	- Nefrite[1] - Proteinuria[1]		

[1] Nello studio PA.3.
[2] Comprese ciglia che crescono all'interno, eccessiva crescita e ispessimento delle ciglia.
[3] Inclusi casi fatali, nei pazienti che assumevano Tarceva per il trattamento del NSCLC o di altri tumori solidi in fase avanzata (vedere paragrafo 4.4). Una più alta incidenza è stata osservata in pazienti Giapponesi .
[4] Negli studi clinici alcuni casi sono stati associati alla co-somministrazione di warfarin (vedere paragrafo 4.5) e a volte alla co-somministrazione di FANS.
[5] Compresi gli incrementi di alanina aminotransferasi (ALT), di aspartato aminotransferasi (AST) e di bilirubina). Questi il più delle volte sono stati di entità lieve o moderata, di natura transitoria o associati a metastasi epatiche.
[6] Inclusi casi fatali. La patologia epatica pre-esistente o la co-somministrazione di farmaci epatotossici sono stati considerati fattori confondenti (vedere paragrafo 4.4).
[7] Inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Sono state tollerate dosi orali singole di Tarceva fino a 1000 mg di erlotinib in soggetti sani e fino a 1600 mg in pazienti affetti da cancro. Dosi ripetute di 200 mg due volte al giorno in soggetti sani sono state mal tollerate dopo qualche giorno di somministrazione. Sulla base dei dati di questi studi, è possibile che con dosi superiori a quella raccomandata si verifichino reazioni avverse gravi come diarrea, rash e verosimilmente aumento dell'attività delle aminotransferasi epatiche.

Gestione
Qualora si sospetti un sovradosaggio, si deve sospendere la somministrazione di Tarceva e iniziare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antineoplastico inibitore della protein chinasi, codice ATC: L01XE03

Meccanismo d'azione
Erlotinib è un inibitore della tirosina chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico / recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo I (EGFR, noto anche come HER1). Erlotinib è un potente inibitore della fosforilazione intracellulare di EGFR. L'EGFR viene espresso sulla superficie cellulare delle cellule normali e tumorali. Nei modelli non clinici, l'inibizione della fosfotirosina di EGFR provoca la stasi e/o la morte cellulare.

Le mutazioni di EGFR possono determinare un'attivazione costitutiva delle vie di trasduzione del segnale anti-apoptotico e proliferativo. La potente efficacia di erlotinib nel bloccare la trasduzione del segnale EGFR mediato in questi tumori positivi per la mutazione di EGFR è attribuita allo stretto legame di erlotinib al sito di legame dell'ATP nel dominio chinasico mutato dell'EGFR. A causa del blocco del segnale di trasduzione a valle, la proliferazione delle cellule è arrestata e la morte cellulare è indotta attraverso la via apoptotica intrinseca. Una regressione tumorale è osservata nei modelli murini con espressione marcata di queste mutazioni attivanti dell'EGFR.

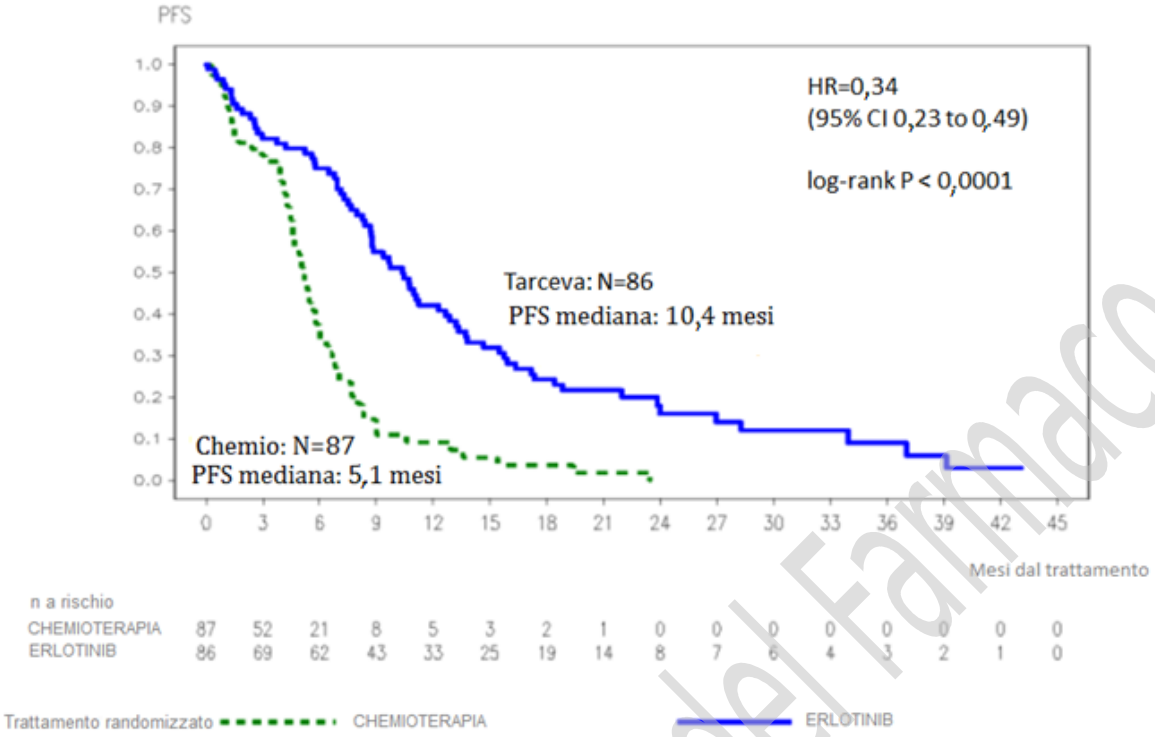
Efficacia clinica

- Terapia di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in pazienti con mutazioni attivanti dell'EGFR (Tarceva somministrato in monoterapia):
L'efficacia di Tarceva in pazienti di prima linea con mutazioni attivanti dell'EGFR nel NSCLC è stata dimostrata in uno studio di fase III randomizzato, in aperto (ML20650, EURTAC). Questo studio è stato condotto in pazienti caucasici con NSCLC metastatico o localmente avanzato (stadio IIIB e IV) che non avevano ricevuto precedentemente chemioterapia o qualsiasi terapia antineoplastica sistemica per la loro malattia e che presentavano mutazioni nel dominio tirosinchinasico dell'EGFR (delezione dell'esone 19 o mutazione dell'esone 21). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere Tarceva 150 mg al giorno o fino a 4 cicli di una doppietta chemioterapica a base di platino.

L'endpoint primario era costituito dalla PFS valutata dallo sperimentatore.
I risultati di efficacia sono riassunti in Tabella 5.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1: curva di Kaplan-Meier per la valutazione PFS nello studio ML20650 (EURTAC) (cut-off Aprile 2012)



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 5: Risultati di efficacia di Tarceva contro chemioterapia nello studio ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chemio-terapia	Hazard Ratio (95% CI)	Valore-p
Analisi ad interim pre-pianificata (35% OS maturity) (n=153) Data di cut-off: Agosto 2010		n=77	n=76		
	Endpoint primario: Sopravvivenza libera da progressione (PFS, mediana in mesi)* Valutazione sperimentatore ** Revisione indipendente **	9,4 10,4	5,2 5,4	0,42 [0,27-0,64] 0,47 [0,27-0,78]	p<0,0001 p=0,003
	Best Overall Response Rate (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Overall Survival (OS) (mesi)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analisi esploratorie (40% OS maturity) (n=173) Data di cut-off: Gennaio 2011		n=86	n=87		
	PFS (mediana in mesi), Valutazione sperimentatore	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Best Overall Response Rate (CR/PR)	58.1%	14.9%		p<0,0001
	OS (mesi)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Aggiornamento analisi (62% OS maturity) (n=173) Data di cut-off: Aprile 2012		n=86	n=87		
	PFS (mediana in mesi)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mesi)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC=risposta completa; RP=risposta parziale.
* E' stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte pari al 58%.
** La percentuale di concordanza globale fra la valutazione della PFS effettuata dallo sperimentatore e quella effettuata dall'IRC è stata del 70%.
*** E' stata osservata un'elevata percentuale di cross-over con l'82% dei pazienti nel braccio chemioterapia che hanno ricevuto una successiva terapia con un inibitore delle tirosino-chinasi associate a EGFR e tutti,eccetto 2 pazienti, sono stati trattati con Tarceva.

<u>- Terapia di mantenimento del NSCLC dopo una prima linea chemioterapica (Tarceva somministrato in monoterapia):</u>

L'efficacia e la sicurezza di Tarceva come terapia di mantenimento dopo una prima linea chemioterapica per il NSCLC sono state -investigate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BO18192, SATURN). Questo studio è stato effettuato su 889 pazienti con NSCLC localmente avanzato non andati in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con due agenti, a base di platino. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con 150 mg di Tarceva o con placebo per os una volta al giorno fino a progressione. L'endpoint principale dello studio comprendeva la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in tutti i pazienti. Le caratteristiche demografiche e della malattia all'ingresso erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. I pazienti con ECOG PS>1, comorbidità significative epatiche o renali non sono stati inclusi nello studio.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In questo studio, l'intera popolazione ha mostrato un beneficio per l'end-point primario PFS (HR = 0,71 p <0,0001) e per l'end-point secondario OS (sopravvivenza globale) (HR = 0,81 p = 0,0088). Tuttavia è stato osservato il maggior beneficio in un'analisi esplorativa predefinita nei pazienti con mutazione attivante dell'EGFR (n = 49) dimostrando un considerevole beneficio in PFS (HR = 0,10, 95% CI, 0,04-0,25; p <0,0001) e una sopravvivenza globale HR di 0,83 (95% CI, 0,34-2,02).
Il 67% dei pazienti trattati con placebo nel sottogruppo mutazione dell'EGFR positiva ha ricevuto inibitori EGFR-TKI in seconda linea o in linee successive di trattamento. .
Lo studio BO25460 (IUNO) è stato condotto in 643 pazienti con NSCLC avanzato senza mutazioni attivanti dell'EGFR (delezione esone 19 o mutazione esone 21 L858R) e che non avevano evidenziato una progressione della malattia dopo quattro cicli di chemioterapia a base di platino.

L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare la sopravvivenza globale della terapia con erlotinib somministrato come prima linea di mantenimento verso erlotinib somministrato al momento della progressione della malattia. Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario. OS di Tarceva in prima linea di mantenimento non è stata superiore a quella di Tarceva somministrato come trattamento di seconda linea nei pazienti in cui il tumore non presentava una mutazione attivante dell'EGFR (HR = 1,02, 95% CI, 0,85-1,22, p = 0,82). L'endpoint secondario di sopravvivenza libera da progressione (PFS) non ha mostrato differenze tra il Tarceva e placebo in trattamento di mantenimento (HR = 0,94, 95% CI, 0,80-1,11; p = 0,48).

In base ai dati dello studio BO25460 (IUNO), l'uso di Tarceva non è raccomandato come trattamento di mantenimento di prima linea in pazienti senza una mutazione attivante dell'EGFR.

<u>- Trattamento del NSCLC dopo fallimento di almeno una precedente linea chemioterapica (Tarceva somministrato in monoterapia):</u>
L'efficacia e la sicurezza di Tarceva come terapia di seconda/terza linea sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BR.21), effettuato su 731 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di almeno un regime chemioterapico. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 al trattamento con 150 mg di Tarceva o con placebo per os una volta al giorno. Gli endpoint dello studio comprendevano la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta, la durata della risposta, il tempo al peggioramento della sintomatologia correlata al carcinoma polmonare (tosse, dispnea e dolore) e la sicurezza. L'endpoint principale era la sopravvivenza.

Le caratteristiche demografiche erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Circa due terzi dei pazienti erano maschi, un terzo circa aveva un performance status (PS) ECOG all'ingresso di 2 e il 9 % un PS ECOG all'ingresso di 3. Il 93 % e il 92 % di tutti i pazienti, rispettivamente del gruppo Tarceva e del gruppo placebo, erano stati trattati in precedenza con un regime a base di platino e il 36 % e il 37 % di tutti i pazienti, rispettivamente, erano stati trattati in precedenza con taxani.

Il rapporto di hazard ratio (HR) corretto per i decessi nel gruppo Tarceva rispetto al gruppo placebo è risultato pari a 0,73 (IC al 95 %: 0,60-0,87) (p = 0,001). Il 31,2 % e il 21,5 % dei pazienti, rispettivamente nel gruppo Tarceva e nel gruppo placebo, erano vivi a 12 mesi. La sopravvivenza mediana globale è stata di 6,7 mesi nel gruppo Tarceva (IC al 95 %: 5,5-7,8 mesi) rispetto ai 4,7 mesi nel gruppo placebo (IC al 95 %: 4,1-6,3 mesi).

L'effetto sulla sopravvivenza globale è stato indagato in differenti sottogruppi di pazienti. L'effetto di Tarceva sulla sopravvivenza globale è risultato simile in pazienti con un performance status basale (ECOG) di 2-3 (HR = 0,77, IC al 95% 0,6-1,0) o 0-1 (HR = 0,73, IC al 95% 0,6-0,9), in pazienti di sesso maschile (HR = 0,76, IC al 95% 0,6-0,9) o di sesso femminile (HR = 0,80, IC al 95% 0,6-1,1), in pazienti di età inferiore a 65 anni (HR = 0,75, IC al 95% 0,6-0,9) o in pazienti più anziani (HR = 0,79, IC al 95% 0,6-1,0), in pazienti trattati con un precedente regime (HR = 0,76, IC al 95% 0,6-1,0) o con più di un precedente regime (HR = 0,75, IC al 95% 0,6-1,0), in pazienti caucasici (HR = 0,79, IC al 95% 0,6-1,0) o asiatici (HR = 0,61, IC al 95% 0,4-1,0), in pazienti con adenocarcinoma (HR = 0,71, IC al 95% 0,6-0,9) o carcinoma squamocellulare (HR = 0,67, IC al 95% 0,5-0,9), ma non in pazienti con altri istotipi (HR 1,04, IC al 95% 0,7-1,5), in pazienti con malattia allo stadio IV alla diagnosi (HR = 0,92, IC al 95% 0,7-1,2) o stadio < IV alla diagnosi (HR = 0,65, IC al 95% 0,5-0,8). Pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

che non avevano mai fumato hanno avuto un beneficio molto maggiore da erlotinib (HR relativo alla sopravvivenza = 0,42, IC al 95% 0,28-0,64) se confrontati ai fumatori o agli ex-fumatori (HR = 0,87, IC al 95% 0,71-1,05).
Nel 45 % dei pazienti di cui era noto lo stato di espressione di EGFR, l'hazard ratio è risultato pari a 0,68 (IC al 95% 0,49-0,94) per i pazienti con tumori EGFR-positivi e a 0,93 (IC al 95% 0,63-1,36) per i pazienti con tumori EGFR-negativi (definiti dall'IHC, utilizzando il kit EGFR pharmDx, come EGFR negativi quelli con meno del 10 % di marcatura delle cellule tumorali). Nel rimanente 55 % dei pazienti con stato di espressione di EGFR non noto, l'hazard ratio è risultato pari a 0,77 (IC al 95% 0,61-0,98).

La PFS mediana è stata di 9,7 settimane nel gruppo Tarceva (IC al 95 %, 8,4-12,4 settimane) rispetto a 8,0 settimane nel gruppo placebo (IC al 95 %, 7,9-8,1 settimane).

Nel gruppo Tarceva il tasso delle risposte obiettive secondo il RECIST è stato dell'8,9 % (IC al 95 %, 6,4-12,0). I primi 330 pazienti sono stati valutati a livello centrale (tasso delle risposte 6,2 %); 401 pazienti sono stati valutati dallo sperimentatore (tasso delle risposte 11,2 %).
La durata mediana della risposta è stata di 34,3 settimane, con un minimo di 9,7 e un massimo di 57,6+ settimane. Il 44,0 % dei pazienti ha ottenuto una risposta completa, parziale o una stabilizzazione della malattia nel gruppo Tarceva, rispetto al 27,5 % dei pazienti nel gruppo placebo (p = 0,004).

Un vantaggio in termini di sopravvivenza con Tarceva è stato osservato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta tumorale obiettiva (criteri RECIST). Ciò è stato messo in evidenza da un hazard ratio per il decesso di 0,82 (IC al 95 %, 0,68-0,99) tra i pazienti che avevano ottenuto come miglior risposta una stabilizzazione o una progressione della malattia.

Tarceva ha indotto benefici sintomatici prolungando significativamente, rispetto al placebo, il tempo al peggioramento della tosse, della dispnea e del dolore.

<u>- Carcinoma pancreatico (Tarceva somministrato in concomitanza con la gemcitabina nello studio PA.3)</u>:

L'efficacia e la sicurezza di Tarceva in associazione con la gemcitabina come trattamento di prima linea sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato, non resecabile o metastatico.
I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Tarceva o placebo una volta al giorno in modo continuativo e gemcitabina e.v. (1000 mg/m^2, ciclo 1 - giorni 1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43 di un ciclo di 8 settimane; ciclo 2 e cicli successivi - giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 4 settimane [dosaggio e schema approvati per il carcinoma pancreatico, vedere l'RCP della gemcitabina]). Tarceva o il placebo sono stati assunti per via orale una volta al giorno fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile. L'endpoint principale era la sopravvivenza globale.

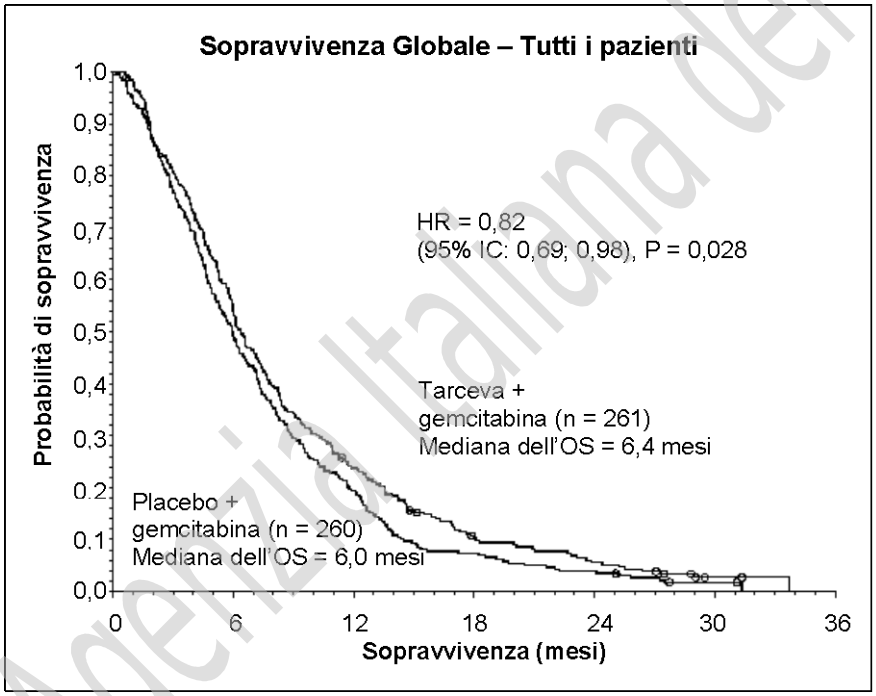
Le caratteristiche demografiche e della malattia dei pazienti all'ingresso erano simili per i 2 gruppi di trattamento, Tarceva 100 mg più gemcitabina o placebo più gemcitabina, fatta eccezione per una percentuale leggermente superiore di donne nel braccio erlotinib/gemcitabina rispetto al braccio placebo/gemcitabina:

Basale	**Tarceva**	**Placebo**
Donne	51%	44%
Performance Status (PS) ECOG = 0 al basale	31%	32%
Performance Status (PS) ECOG = 1 al basale	51%	51%
Performance Status (PS) ECOG = 2 al basale	17%	17%
Malattia metastatica al basale	77%	76%

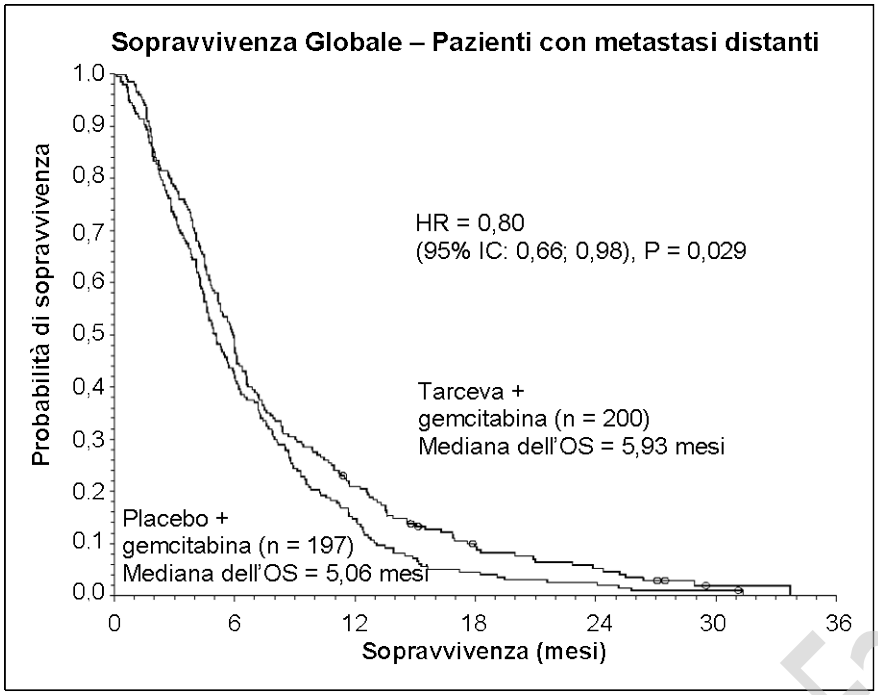
Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sopravvivenza è stata valutata nella popolazione intent-to-treat sulla base dei dati di sopravvivenza di follow-up. I risultati sono descritti nella tabella seguente (i risultati per i gruppi di pazienti con malattia metastatica e localmente avanzata derivano da un'analisi esploratoria per sottogruppi).

Risultato	**Tarceva (mesi)**	**Placebo (mesi)**	**Δ (mesi)**	**IC di Δ**	**HR**	**IC di HR**	**Valore di P**
Popolazione globale							
Sopravvivenza globale mediana	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Sopravvivenza globale media	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Popolazione con malattia metastatica							
Sopravvivenza globale mediana	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Sopravvivenza globale media	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Popolazione con malattia localmente avanzata							
Sopravvivenza globale mediana	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Sopravvivenza globale media	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



Pazienti con uno stato clinico favorevole al basale (bassa intensità del dolore, buona QdV e buon PS) potrebbero trarre maggiori benefici da Tarceva, come è risultato da un'analisi post-hoc. Il beneficio è derivato soprattutto dalla presenza di un basso livello di intensità del dolore.

In un'analisi post-hoc i pazienti in trattamento con Tarceva che hanno sviluppato un rash cutaneo hanno avuto una sopravvivenza globale più lunga, se confrontati ai pazienti che non hanno sviluppato un rash (OS mediana 7,2 mesi rispetto a 5 mesi, HR: 0,61).
Il 90% dei pazienti in trattamento con Tarceva ha sviluppato un rash entro i primi 44 giorni. Il tempo mediano alla comparsa del rash è stato di 10 giorni.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tarceva in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le indicazioni nel Carcinoma polmonare non a piccole cellule e nel Carcinoma pancreatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: con la somministrazione per via orale i livelli di picco della concentrazione plasmatica di erlotinib si ottengono circa 4 ore dopo l'assunzione per os. Uno studio su volontari sani normali ha fornito un valore stimato della biodisponibilità assoluta pari al 59 %. Il cibo può aumentare l'esposizione dopo una dose orale.

Distribuzione: erlotinib ha un volume di distribuzione apparente medio di 232 l e si distribuisce nel tessuto tumorale umano. In uno studio effettuato su 4 pazienti (3 con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e 1 con carcinoma laringeo), trattati con 150 mg al giorno di Tarceva per os, i campioni ottenuti per escissione chirurgica del tumore al 9° giorno di trattamento hanno mostrato concentrazioni di erlotinib all'interno del tumore mediamente di 1,185 ng/g di tessuto, corrispondenti nel complesso a una media del 63 % (intervallo: 5-161 %) del picco di concentrazione plasmatica osservato allo stato stazionario. I principali metaboliti attivi erano presenti nel tumore a concentrazioni mediamente di 160 ng/g di tessuto, corrispondenti nel complesso a una media del 113 % (intervallo: 88-130 %) del picco di concentrazione plasmatica osservato allo stato stazionario. Il legame con le proteine plasmatiche è all'incirca del 95 %. Erlotinib si lega all'albumina e all'alfa-1 glicoproteina acida (AAG) del siero.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione: nell'uomo erlotinib viene metabolizzato nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in minore misura dal CYP1A2. Il metabolismo extraepatico mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dall'1B1 nel tessuto tumorale fornisce un potenziale contributo alla clearance metabolica di erlotinib.

Sono state identificate tre vie metaboliche principali: 1) la O-demetilazione di una o di entrambe le catene laterali, seguita dall'ossidazione ad acidi carbossilici; 2) l'ossidazione della frazione acetilenica seguita dall'idrolisi ad acido arilcarbossilico; e 3) l'idrossilazione aromatica della frazione fenilacetilenica. I metaboliti principali di erlotinib OSI-420 e OSI-413, prodotti per O-demetilazione di una delle catene laterali, hanno mostrato una potenza simile a erlotinib nelle analisi non-cliniche *in vitro* e nei modelli tumorali *in vivo*. Sono presenti nel plasma a livelli inferiori al 10 % di quelli di erlotinib e mostrano una farmacocinetica simile a erlotinib.

Eliminazione: erlotinib viene escreto principalmente metabolizzato attraverso le feci (>90 %) mentre l'eliminazione renale riguarda solo una piccola parte (circa il 9 %) della quantità somministrata per os. Meno del 2 % della dose somministrata per os viene escreta immodificata. Una analisi farmacocinetica condotta su una popolazione di 591 pazienti trattati con Tarceva in monoterapia mostra una clearance media apparente di 4,47 l/h con una emivita mediana di 36,2 ore. Dunque, si può prevedere che lo stato stazionario della concentrazione plasmatica venga raggiunto in circa 7 o 8 giorni.

Farmacocinetica in speciali popolazioni:

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state osservate correlazioni clinicamente significative tra la clearance apparente prevista e l'età, il peso corporeo, il sesso o l'appartenenza etnica del paziente. I fattori relativi al paziente che hanno mostrato una correlazione con la farmacocinetica di erlotinib sono stati la bilirubinemia totale, l'AAG e l'essere fumatore. All'aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina totale e delle concentrazioni di AAG si è associata una ridotta clearance di erlotinib. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara. Tuttavia, nei fumatori la velocità della clearance di erlotinib è risultata aumentata. Questo è stato confermato da uno studio di farmacocinetica in soggetti sani non fumatori e fumatori di sigarette, che hanno ricevuto una sola dose orale di erlotinb da 150 mg. La media geometrica di C_{max} è stata di 1056 ng/ml nei non fumatori e di 689 ng/ml nei fumatori con un rapporto medio fra fumatori e non fumatori del 65,2 % (IC al 95 %: 44,3 – 95,9; p = 0,031). La media geometrica di AUC_{0-inf} è stata di 18726 ng•h/ml nei non fumatori e di 6718 ng•h/ml nei fumatori con un rapporto medio del 35,9 % (IC al 95 %: 23,7 – 54,3; p < 0,0001). La media geometrica di C_{24h} è stata di 288 ng/ml nei non fumatori e di 34,8 ng/ml nei fumatori con un rapporto medio del 12,1 % (IC al 95 %: 4,82 – 30,2; p = 0,0001). Nello studio pivotal di fase III nel NSCLC, i fumatori hanno raggiunto una concentrazione plasmatica di erlotinib allo stato stazionario di 0,65 µg/ml (n = 16), inferiore di circa 2 volte rispetto agli ex fumatori o ai pazienti che non avevano mai fumato (1,28 µg/ml, n = 108). A questo effetto si è accompagnato un incremento del 24 % della clearance plasmatica apparente di erlotinib. In uno studio di fase I di aumento della dose in pazienti con NSCLC fumatori, le analisi della farmacocinetica allo stato stazionario hanno indicato un incremento dell'esposizione a erlotinib proporzionale alla dose, aumentando la dose di Tarceva da 150 mg alla dose massima tollerata di 300 mg. In questo studio la concentrazione plasmatica allo stato stazionario alla dose di 300 mg nei fumatori è stata di 1,22 µg/ml (n = 17).

Sulla base dei risultati degli studi di farmacocinetica, ai fumatori attuali si deve raccomandare di smettere di fumare mentre assumono Tarceva, perchè altrimenti le concentrazioni plasmatiche potrebbero essere ridotte.

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica sulla popolazione, la presenza di un oppiaceo sembra aumentare l'esposizione di circa l'11 %.

È stata condotta una seconda analisi farmacocinetica sulla popolazione, comprensiva dei dati sull'erlotinib relativi a 204 pazienti affetti da carcinoma pancreatico e trattati con erlotinib e gemcitabina. Quest'analisi ha dimostrato che le covarianti che incidono sulla clearance dell'erlotinib nei pazienti dello studio sul carcinoma pancreatico sono state molto simili a quelle osservate

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nell'analisi farmacocinetica precedente relativa alla monoterapia. Non è stato identificato alcun nuovo effetto covariato. La co-somministrazione della gemcitabina non ha avuto alcun effetto sulla clearance plasmatica dell'erlotinib.

Popolazione pediatrica: non sono stati condotti studi specifici su pazienti in età pediatrica.

Pazienti anziani: non sono stati condotti studi specifici su pazienti anziani.

Insufficienza epatica: la clearance di erlotinib è prevalentemente epatica. In pazienti con tumori solidi e con moderata compromissione della funzione epatica (punteggio di Child-Pugh di 7-9) la media geometrica dell'AUC0-t e la Cmax di erlotinib sono state rispettivamente di 27000 ng•h/ml e 805 ng/ml, mentre sono state di 29300 ng•h/ml e 1090 ng/ml in pazienti con funzione epatica adeguata, compresi quelli con carcinoma epatico primario o metastasi epatiche. Anche se la Cmax è risultata essere inferiore in modo statisticamente significativo in pazienti con insufficienza epatica di grado moderato, questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Non si dispone di dati relativi all'effetto di una disfunzione epatica grave sulla farmacocinetica di erlotinib. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, a un aumento delle concentrazioni sieriche della bilirubina totale si associa un rallentamento della clearance di erlotinib.

Insufficienza renale: l'escrezione renale di erlotinib e dei suoi metaboliti non è significativa, dal momento che nelle urine viene escreto meno del 9 % di una singola dose. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state osservate correlazioni clinicamente significative tra la clearance di erlotinib e la clearance della creatinina, ma non vi sono dati disponibili per pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tra gli effetti osservati dopo somministrazione cronica in almeno una specie animale o uno studio, ci sono quelli sulla cornea (atrofia, ulcerazione), sulla cute (degenerazione follicolare e infiammazione, arrossamento e alopecia), sull'ovaio (atrofia), sul fegato (necrosi epatica), sul rene (necrosi papillare renale e dilatazione tubulare) e sul tratto gastrointestinale (ritardato svuotamento gastrico e diarrea). Si sono verificati una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi e un aumento dei globuli bianchi, soprattutto dei neutrofili. Al trattamento si è associato un aumento di ALT, AST e bilirubina. Questi dati sono emersi per esposizioni ben al di sotto di quelle clinicamente rilevanti.

Sulla base del meccanismo d'azione, erlotinib è potenzialmente teratogeno. I dati degli studi di tossicità riproduttiva nel ratto e nel coniglio a dosi vicine alla dose massima tollerata e/o alle dosi tossiche per la madre hanno indicato una tossicità riproduttiva (embriotossicità nel ratto, riassorbimento embrionale e fetotossicità nel coniglio) e dello sviluppo (riduzione dell'accrescimento e della sopravvivenza dei cuccioli nel ratto), ma non hanno evidenziato teratogenicità né compromissione della fertilità. Questi risultati sono stati osservati per esposizioni clinicamente rilevanti.

Gli studi convenzionali di genotossicità su erlotinib hanno dato esito negativo. Studi di cancerogenesi della durata di 2 anni condotti in ratti e topi con erlotinib fino a concentrazioni eccedenti quelle terapeutiche usate nell'uomo (fino a 2 volte e 10 volte superiori, rispettivamente, sulla base della C_{max} e/o AUC) sono risultati negativi.

Nei ratti, dopo irradiazione UV è stata osservata una lieve reazione cutanea fototossica.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato (E470 b)

Rivestimento della compressa:
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ipromellosa (E464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC sigillato con foglio di alluminio contenente 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/311/001

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:19 settembre 2005
Data dell'ultimo rinnovo: 2 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali
http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tarceva 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 100 mg di erlotinib (come erlotinib cloridrato).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 69,21 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compresse bianco-giallastre, rotonde, biconvesse, con la scritta "T 100" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC):
Tarceva è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR.
Tarceva è indicato anche come trattamento di mantenimento (switch maintenance) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia.

Tarceva è indicato anche nel trattamento di pazienti affetti NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. Nei pazienti con tumori senza mutazioni attivanti dell'EGFR, Tarceva è indicato quando altre opzioni di trattamento non sono considerate idonee.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.

Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-IHC negativi (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma pancreatico:
Tarceva in associazione con la gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con malattia localmente avanzata.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tarceva deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di terapie antineoplastiche.

Pazienti con carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule:
Prima di inziare la terapia con Tarceva in pazienti chemio-naive con NSCLC avanzato o metestatico deve essere effettuato il test della mutazione EGFR.

La dose giornaliera raccomandata di Tarceva è di 150 mg da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo.

Pazienti con carcinoma pancreatico:
La dose giornaliera raccomandata di Tarceva è di 100 mg da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo, in associazione con gemcitabina (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della gemcitabina nell'indicazione del carcinoma pancreatico).
In pazienti in cui non si sviluppa un rash cutaneo nelle prime 4-8 settimane di terapia deve essere rivalutato se continuare il trattamento con Tarceva (vedere paragrafo 5.1).

Qualora fosse necessario modificare la dose, deve essere ridotta di 50 mg per volta (vedere paragrafo 4.4).
Tarceva è disponibile nei dosaggi da 25 mg, 100 mg e 150 mg.
L'uso concomitante di substrati e modulatori del CYP3A4 può rendere necessaria una modifica della posologia (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con insufficienza epatica: l'eliminazione di erlotinib avviene attraverso il metabolismo epatico e l'escrezione biliare. Sebbene l'esposizione a erlotinib sia risultata simile in pazienti con moderata compromissione della funzione epatica (punteggio di Child-Pugh di 7-9) e in pazienti con funzione epatica adeguata, si deve procedere con cautela nel somministrare Tarceva a pazienti con insufficienza epatica. Se si verificano reazioni avverse gravi, si deve considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento con Tarceva. La sicurezza e l'efficacia di erlotinib non sono state studiate in pazienti con disfunzione epatica grave (AST/SGOT e ALT/SGPT > 5 x ULN). Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti affetti da grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale: la sicurezza e l'efficacia di erlotinib non sono state studiate in pazienti con insufficienza renale (creatininemia >1,5 volte il limite superiore del valore normale). Sulla base dei dati di farmacocinetica, nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario modificare la posologia (vedere paragrafo 5.2). Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti affetti da grave insufficienza renale.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di erlotinib in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti pediatrici.

Fumatori: è stato dimostrato che il fumo di sigaretta riduce l'esposizione a erlotinib del 50-60 %. La dose massima tollerata di Tarceva nei pazienti con NSCLC che fumano sigarette è risultata pari a 300 mg. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di una dose più elevata rispetto a quelle iniziali raccomandate, non sono state determinate nei pazienti che continuano a fumare (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Pertanto, ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perché le concentrazioni plasmatiche di erlotinib nei fumatori sono ridotte rispetto a quelle dei non fumatori.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a erlotinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato di mutazione dell'EGFR:
Per valutare lo stato di mutazione dell'EGFR di un paziente è importante che venga scelta una metodologia ben convalidata e robusta per evitare determinazioni falsamente negative o falsamente positive.

Fumatori
Ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perché le concentrazioni plasmatiche di erlotinib sono ridotte nei fumatori rispetto a quelle dei non fumatori. Il grado di riduzione potrebbe essere clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.5).

Interstiziopatia polmonare (ILD)
Non comunemente, sono stati segnalati casi di eventi interstiziopatia polmonare (ILD)-simili, anchefatali, nei pazienti che assumevano Tarceva per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), del carcinoma pancreatico o di altri tumori solidi in fase avanzata. Nello studio registrativo BR.21 nel NSCLC, l'incidenza della ILD (0,8 %) è risultata identica nel gruppo placebo e nel gruppo Tarceva. In una meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati per il trattamento del NSCLC (esclusi gli studi di fase I e di fase II a singolo braccio per mancanza di gruppi di controllo) l'incidenza di eventiILD-simili è statodello 0,9% con Tarceva rispetto allo 0,4% nei pazienti nei bracci di controllo. Nello studio sul carcinoma pancreatico in associazione con la gemcitabina, l'incidenza degli eventi ILD-simili è stata del 2,5 % nel gruppo trattato con Tarceva e gemcitabina rispetto allo 0,4 % nel gruppo trattato con placebo e gemcitabina.. Tra le diagnosi riportate nei pazienti sospettati di avere eventi ILD-simili sono comparse la polmonite, la polmonite da radiazioni, la polmonite da ipersensibilità, la polmonite interstiziale, l'interstiziopatia polmonare, la bronchiolite obliterante, la fibrosi polmonare, la sindrome da stress respiratorio acuto, l'alveolite e l'infiltrazione polmonare. I sintomi sono comparsi da pochi giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con Tarceva. Frequente è risultata la presenza di fattori di confondimento o concorrenti, quali la chemioterapia concomitante o precedente, la precedente radioterapia, la preesistente pneumopatia parenchimale, le metastasi o le infezioni polmonari. Una più alta incidenza di ILD (il 5% circa con un tasso di mortalità dell'1,5%) è stata osservata tra i pazienti in studi condotti in Giappone.

Nei pazienti che hanno insorgenza acuta di sintomi polmonari inspiegati nuovi e/o progressivi, quali dispnea, tosse e febbre, la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta in attesa della valutazione diagnostica. Pazienti trattati contemporaneamente con erlotinib e gemcitabina devono essere monitorati attentamente per la possibilità di sviluppare tossicità ILD-simile. In caso di diagnosi di ILD, occorre sospendere Tarceva e intraprendere un trattamento adeguato secondo necessità (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea, disidratazione, sbilanciamento degli elettroliti ed insufficienza renale
Nel 50 % circa dei pazienti trattati con Tarceva si è manifestata diarrea (inclusi casi molto rari ad esito fatale); la diarrea di intensità moderata o grave deve essere trattata, ad esempio con loperamide. In alcuni casi può essere necessario ridurre la dose. Negli studi clinici le dosi sono state ridotte di 50 mg per volta. Le riduzioni di dose di 25 mg per volta non sono state studiate. In caso di diarrea grave o persistente, nausea, anoressia o vomito associato a disidratazione, la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta e devono essere adottate misure adeguate al trattamento della disidratazione (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati rari casi di ipopotassemia ed insufficienza renale (inclusi casi ad esito fatale). Alcuni casi erano secondari ad una disidratazione severa causata da diarrea, vomito e/o anoressia, mentre altri erano dovuti alla chemioterapia concomitante. Nei casi di diarrea più grave o persistente, o che porti a disidratazione, particolarmente nei gruppi di pazienti con fattori di rischio aggravanti (in particolare in concomitanza con un trattamento chemioterapico e altri farmaci, sintomi o patologie o altre condizioni predisponenti, inclusa l'età avanzata) la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta e devono essere adottate misure adeguate per la reidratazione intensiva del paziente per via endovenosa. Inoltre, la funzione renale e gli elettroliti sierici, incluso il potassio, devono essere monitorati nei pazienti a rischio di disidratazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Epatite, insufficienza epatica
Sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica (inclusi casi fatali) in corso di trattamento con Tarceva. La patologia epatica pre-esistente o la co-somministrazione di farmaci epatotossici sono stati considerati fattori confondenti. In tali pazienti, deve essere pertanto preso in considerazione un esame periodico della funzionalità epatica. La somministrazione di Tarceva deve essere interrotta se le alterazioni della funzionalità epatica sono severe (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Tarceva non è raccomandato in pazienti con grave disfunzione epatica.

Perforazione gastrointestinale
Nei pazienti che assumono Tarceva aumenta il rischio di sviluppare una perforazione gastrointestinale, evento osservato con frequenza non comune (inclusi alcuni casi ad esito fatale). Il rischio è più elevato nei pazienti che assumono in concomitanza agenti antiangiogenici, corticosteroidi, FANS, e/o chemioterapia a base di taxani, o con precedenti anamnestici di ulcera peptica o malattia diverticolare. Il trattamento con Tarceva deve essere definitivamente interrotto nei pazienti che sviluppano una perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cutanei di tipo bolloso, esfoliativo
Sono stati riportati disturbi cutanei di tipo bolloso, vescicolare ed esfoliativo, compresi casi molto rari indicativi della sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, che in alcuni casi sono stati fatali (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Tarceva deve essere interrotto o sospeso se il paziente sviluppa gravi disturbi di tipo bolloso, vescicolare o esfoliativo. I pazienti con alterazioni cutanee di tipo bolloso ed esfoliativo devono essere valutati per la presenza di infezioni cutanee e trattati in accordo alle linee guida locali.

Patologie oculari
I pazienti che presentano segni o sintomi suggestivi di cheratite come un' infiammazione acuta degli occhi o un peggioramento della stessa, lacrimazione, fotofobia, vista offuscata, dolore all'occhio e/o occhio rosso, devono essere riferiti prontamente ad uno specialista in oftalmologia. Se viene confermata una diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento con Tarceva deve essere interrotto o sospeso. Se viene diagnosticata una cheratite, dovranno essere considerati attentamente i benefici ed i rischi di continuare il trattamento. Tarceva deve essere utilizzato con cautela in pazienti con una storia di cheratite, cheratite ulcerativa o grave occhio secco. L'utilizzo di lenti a contatto è anch'esso un fattore di rischio per cheratite ed ulcerazione. Sono stati riportati casi molto rari di perforazione o ulcerazione della cornea durante l'uso di Tarceva. (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con altri medicinali
I potenti induttori del CYP3A4 possono ridurre l'efficacia di erlotinib mentre i potenti inibitori del CYP3A4 possono portare ad un aumento della tossicità. Il trattamento concomitante con questo tipo di sostanze deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Altre forme d'interazione
Erlotinib è caratterizzato da una diminuzione di solubilità a valori di pH superiori a 5. Medicinali che alterano il pH del tratto gastro-intestinale (GI) superiore, come gli inibitori della pompa protonica, gli antagonisti H2 e gli antiacidi, possono alterare la solubilità di erlotinib e quindi la sua biodisponibilità. Aumentare la dose di Tarceva, quando somministrato in concomitanza con questi medicinali, potrebbe non compensare la riduzione di esposizione. L'associazione di erlotinib con inibitori della pompa protonica deve essere evitata. Gli effetti della somministrazione concomitante di erlotinib con antagonisti H2 ed antiacidi non sono noti, tuttavia, è probabile che vi sia una ridotta biodisponibilità. Pertanto deve essere evitata la somministrazione concomitante di queste associazioni (vedere paragrafo 4.5). Se si considera necessario l'uso di antiacidi in corso di terapia con Tarceva, questi devono essere assunti almeno 4 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione giornaliera della dose di Tarceva.

Le compresse contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Erlotinib ed altri substrati del CYP

Erlotinib è un potente inibitore del CYP1A1 e un moderato inibitore del CYP3A4 e del CYP2C8, nonché un forte inibitore della glucuronazione *in vitro* da parte dell'UGT1A1.
A causa dell'espressione molto ridotta del CYP1A1 nei tessuti umani, non è nota la rilevanza fisiologica della forte inibizione del CYP1A1.

Quando erlotinib è stato somministrato in associazione con ciprofloxacina, un moderato inbitore del CYP1A2, l'esposizione a erlotinib [AUC] è aumentata significativamente del 39%, mentre non è stata osservata alcuna variazione statisticamente significativa a livello della $C_{max.}$ In modo analogo l'esposizione al metabolita attivo è aumentata del 60% e del 48% circa per l'AUC e la C_{max}, rispettivamente. La rilevanza clinica di questo incremento non è stata determinata. Si deve procedere con cautela nel somministrare ciprofloxacina o potenti inibitori del CYP1A2 (ad es. fluvoxamina) in associazione con erlotinib. In caso si osservino reazioni avverse correlate ad erlotinib, si può ridurre il dosaggio di erlotinib.

Il pre-trattamento o la co-somministrazione di Tarceva non hanno modificato la clearance dei substrati prototipici del CYP3A4, quali midazolam ed eritromicina, ma sembravano ridurre la biodisponibilità orale di midazolam fino al 24%. In un altro studio clinico, erlotinib non ha modificato la farmacocinetica del substrato del CYP3A4/2C8 paclitaxel somministrato in concomitanza. Pertanto sono improbabili significative interazioni con la clearance di altri substrati del CYP3A4.

L'inibizione della glucuronazione può provocare interazioni con i medicinali che sono substrati dell'UGT1A1 e la cui clearance avviene esclusivamente attraverso questa via. I pazienti con ridotti livelli di espressione dell'UGT1A1 o con alterazioni genetiche della glucuronazione (ad esempio la malattia di Gilbert) possono presentare un aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina e devono essere trattati con cautela.

Nell'uomo erlotinib viene metabolizzato nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP1A2. Anche il metabolismo extraepatico, mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dal CYP1B1 nel tessuto tumorale, fornisce un potenziale contributo alla clearance metabolica di erlotinib. Sono possibili interazioni con i principi attivi che vengono metabolizzati da questi enzimi o che su di essi agiscono da inibitori o da induttori.

I potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 riducono il metabolismo di erlotinib e fanno aumentare le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. In uno studio clinico, l'uso concomitante di erlotinib e ketoconazolo (200 mg orali due volte al giorno per 5 giorni), un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dell'esposizione a erlotinib (86 % dell'AUC e 69 % della C_{max}). Perciò si deve procedere con cautela nel somministrare erlotinib in associazione a un potente inibitore del CYP3A4, come gli antifungini azolici (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo), gli inibitori della proteasi, l'eritromicina o la claritromicina. Se necessario, occorre ridurre la dose di erlotinib, soprattutto in presenza di tossicità.

I potenti induttori dell'attività del CYP3A4 aumentano il metabolismo di erlotinib e riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. In uno studio clinico, l'uso concomitante di erlotinib e rifampicina (600 mg/die orali per 7 giorni), un potente induttore del CYP3A4, ha determinato una riduzione del 69 % della mediana dell'AUC di erlotinib. La co-somministrazione di rifampicina e di una singola dose di Tarceva da 450 mg ha determinato un'esposizione media di erlotinib (AUC) pari al 57,5 % rispetto a quella ottenibile dopo somministrazione di una dose singola di 150 mg di Tarceva, in assenza del trattamento con rifampicina. Deve essere pertanto evitata la co-somministrazione di Tarceva con induttori del CYP3A4. Per i pazienti che necessitano un trattamento concomitante con Tarceva ed un potente induttore del CYP3A4, come la rifampicina, deve essere considerato un aumento della dose a 300 mg, mentre la loro sicurezza (che includa la funzionalità

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

renale ed epatica e gli elettroliti sierici) è strettamente monitorata e, se ben tollerato per più di 2 settimane, potrebbe essere preso in considerazione un ulteriore aumento della dose a 450 mg con un monitoraggio rigoroso della sicurezza. Una riduzione dell'esposizione può verificarsi anche con altri induttori come la fenitoina, la carbamazepina, i barbiturici o l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Si deve procedere con cautela quando questi principi attivi sono associati a erlotinib. Quando possibile, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi privi di una potente attività induttiva sul CYP3A4.

Erlotinib ed anticoagulanti derivati cumarinici
In pazienti che hanno ricevuto Tarceva sono stati riportati casi di interazione con anticoagulanti derivati cumarinici, incluso il warfarin, che hanno determinato un incremento dell'INR (Rapporto Normalizzato Internazionale) e di eventi emorragici , che in alcuni casi sono stati fatali. I pazienti che assumono anticoagulanti derivati cumarinici devono essere monitorati regolarmente in termini di qualsiasi modificazione del tempo di protrombina o dell'INR.

Erlotinib e statine
La combinazione di Tarceva e di una statina può aumentare il rischio di una miopatia indotta da statina, inclusa la rabdomiolisi, che è stata osservata raramente.

Erlotinib e fumatori
I risultati di uno studio di interazione farmacocinetica hanno evidenziato, dopo somministrazione di Tarceva, una riduzione significativa di 2,8; 1,5 e 9 volte rispettivamente dell'AUC_{inf}, della C_{max} e della concentrazione plasmatica a 24 ore nei fumatori, rispetto ai non fumatori (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, i pazienti che ancora fumano devono essere incoraggiati a smettere di fumare il prima possibile, prima dell'inizio della terapia con Tarceva, altrimenti le concentrazioni plasmatiche di erlotinib vengono ridotte. L'effetto clinico della ridotta esposizione non è stato definitivamente accertato, ma può essere clinicamente significativo.

Erlotinib ed inibitori della glicoproteina P
Erlotinib è un substrato della glicoproteina P, trasportatore del principio attivo. La co-somministrazione di inibitori della glicoproteina P, ad esempio ciclosporina e verapamil, potrebbe portare a una alterata distribuzione e/o alterata eliminazione di erlotinib. Le conseguenze di tale interazione, ad esempio,la tossicità a carico del SNC, non sono state accertate. Si deve procedere con cautela in tali situazioni.

Erlotinib ed i medicinali che alterano il pH
Erlotinib è caratterizzato da una diminuzione di solubilità a valori di pH superiori a 5. I medicinali che alterano il pH del tratto gastro-intestinale (GI) superiore possono alterare la solubilità di erlotinib e di conseguenza la sua biodisponibilità. La co-somministrazione di erlotinib con omeprazolo, un inibitore di pompa protonica (PPI), ha diminuito l'esposizione a erlotinib [AUC] e la concentrazione massima [C_{max}] rispettivamente del 46 % e del 61 %. Non è stato rilevato alcun cambiamento del T_{max} o dell'emivita. La somministrazione concomitante di Tarceva con 300 mg di ranitidina, un antagonista del recettore H2, ha ridotto l'esposizione a erlotinib [AUC] e le concentrazioni massime [C_{max}] rispettivamente del 33 % e del 54 %. Aumentare la dose di Tarceva, quando somministrato in concomitanza con questi farmaci, potrebbe non compensare la riduzione di esposizione. Tuttavia, somministrando Tarceva in modo sfalsato, 2 ore prima o 10 ore dopo 150 mg di ranitidina b.i.d, l'esposizione a erlotinib [AUC] e le concentrazioni massime [C_{max}] si sono ridotte solo del 15 % e del 17 %, rispettivamente. L'effetto degli antiacidi sull'assorbimento di erlotinib non è stato indagato ma l'assorbimento potrebbe essere alterato, determinando livelli plasmatici inferiori. Riassumendo, l'associazione di erlotinib con inibitori della pompa protonica deve essere evitata. Se si considera necessario l'uso di antiacidi in corso di terapia con Tarceva, questi devono essere assunti almeno 4 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione giornaliera della dose di Tarceva. Se si prende in considerazione l'impiego della ranitidina, si devono somministrare i due farmaci in modo sfalsato: Tarceva deve essere assunto almeno 2 ore prima o 10 ore dopo la somministrazione di ranitidina.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Erlotinib e Gemcitabina
In uno studio di fase Ib, non sono stati osservati effetti significativi della gemcitabina sulla farmacocinetica di erlotinib, né effetti significativi di erlotinib sulla farmacocinetica della gemcitabina.

Erlotinib e Carboplatino/Paclitaxel
Erlotinib aumenta le concentrazioni del platino. In uno studio clinico l'uso concomitante di erlotinib con carboplatino e paclitaxel ha determinato un aumento dell'AUC_{0-48} del platino totale del 10,6 %. Anche se questo incremento è statisticamente significativo, l'entità di questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Nella pratica clinica potrebbero esserci altri co-fattori che determinano un aumento dell'esposizione al carboplatino, come l'insufficienza renale. Non sono stati osservati effetti significativi di carboplatino o paclitaxel sulla farmacocinetica di erlotinib.

Erlotinib e Capecitabina
La capecitabina può aumentare le concentrazioni di erlotinib. Quando erlotinib è stato somministrato in associazione a capecitabina è stato rilevato un aumento statisticamente significativo dell'AUC di erlotinib ed un aumento poco rilevante della Cmax se confrontati con i valori osservati in un altro studio nel quale erlotinib era stato somministrato da solo. Non vi sono stati effetti significativi di erlotinib sulla farmacocinetica di capecitabina.

Erlotinib e gli inibitori del proteasoma
In relazione al meccanismo d'azione, gli inibitori del proteasoma incluso bortezomib potrebbero influenzare l'attività di inibitori di EGFR incluso erlotinib. Quest'influenza è supportata da una limitata disponibilità di dati clinici e preclinici che evidenziano la degradazione di EGFR attraverso il proteasoma.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati adeguati riguardo all'uso di erlotinib nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità o parti anomali. Tuttavia, un effetto negativo sulla gravidanza non può essere escluso in quanto studi su ratti e conigli hanno mostrato una letalità embrio/fetale aumentata, (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Donne in età fertile
Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare la gravidanza durante il trattamento con Tarceva. Durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo la fine del trattamento si devono usare metodi contraccettivi adeguati. Nelle donne in gravidanza il trattamento va proseguito solo nei casi in cui il potenziale beneficio per la madre superi il rischio per il feto.

Allattamento
Non è noto se erlotinib venga escreto nel latte umano. A causa del danno potenziale per il neonato, si deve raccomandare alle madri di non allattare al seno durante il trattamento con Tarceva.

Fertilità
Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato una ridotta fertilità. Tuttavia, un effetto negativo sulla fertilità non può essere escluso in quanto studi su animali hanno mostrato effetti sui parametri riproduttivi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia erlotinib non è associato a una compromissione delle capacità mentali.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (Tarceva somministrato in monoterapia):

In uno studio randomizzato in doppio cieco (BR.21; Tarceva somministrato come terapia di seconda linea), le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente sono state rash (75 %) e diarrea (54 %), nella maggior parte dei casi di intensità pari al grado 1/2 e gestibili senza alcun intervento. Rash e diarrea di grado 3/4 si sono verificati, rispettivamente, nel 9 % e nel 6 % dei pazienti trattati con Tarceva ed entrambi hanno comportato la sospensione dallo studio per l'1 % dei pazienti. Rash e diarrea hanno richiesto una riduzione del dosaggio rispettivamente nel 6 % e nell'1 % dei pazienti. Nello studio BR.21, il tempo mediano di comparsa del rash è stato di 8 giorni e quello di comparsa della diarrea di 12 giorni.

In generale il rash si manifesta come un'eruzione da lieve a moderata di tipo eritematoso e papulo-pustoloso, che può insorgere o peggiorare nelle aree esposte al sole. Per i pazienti che si espongono al sole può essere consigliabile l'uso di indumenti protettivi e/o di filtri solari (ad es. a base di sostanze minerali).

La Tabella 1 riassume, in base al grado NCI-CTC (Criteri Comuni di Tossicità dell'Istituto Nazionale del Cancro), le reazioni avverse che si sono verificate con maggiore frequenza (≥3 %) tra i pazienti trattati con Tarceva rispetto al gruppo placebo nello studio registrativo BR.21 e almeno nel 10 % dei pazienti del gruppo Tarceva.

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza vengono usati i seguenti termini: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1: Reazioni avverse molto comuni nello studio BR.21

	Erlotinib N = 485			**Placebo N = 242**		
Grado NCI-CTC	**Qualunque grado**	**3**	**4**	**Qualunque grado**	**3**	**4**
Termini preferenziali MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Totale dei pazienti con qualunque evento avverso	99	40	22	96	36	22
Infezioni ed infestazioni						
Infezione*	24	4	0	15	2	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Anoressia	52	8	1	38	5	<1
Patologie dell'occhio						
Cheratocongiuntivite secca	12	0	0	3	0	0
Congiuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Dispnea	41	17	11	35	15	11
Tosse	33	4	0	29	2	0
Patologie gastrointestinali						
Diarrea**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Vomito	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Dolore addominale	11	2	<1	7	1	<1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash ***	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Cute secca	12	0	0	4	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Affaticamento	52	14	4	45	16	4

*Infezioni gravi, con o senza neutropenia, includenti polmonite, sepsi e cellulite.
**Può portare a disidratazione, ipopotassiemia ed insufficienza renale.
***Il rash comprendeva casi di dermatite acneiforme.

In 2 altri studi di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo BO18192 (SATURN) e BO25460 (IUNO); Tarceva è stato somministrato come terapia di mantenimento dopo una prima linea chemioterapica. . Questi studi sono stati condotti su un totale di 1532 pazienti con NSCLC avanzato, recidivante o metastatico dopo chemioterapia standard di prima linea a base di platino, non sono state individuate nuove segnalazioni relative alla sicurezza.

Le reazioni avverse osservate più di frequente in pazienti trattati con Tarceva negli studi BO18192 e BO25460 sono state il rash e la diarrea (vedere Tabella 2). Non è stato osservato alcun caso di rash o diarrea di grado 4 in entrambi gli studi. Rash e diarrea hanno causato la sospensione di Tarceva rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti, nello studio BO18192, mentre nessun paziente ha interrotto per rash o diarrea nello studio BO25460 . Modifiche del dosaggio (interruzioni o riduzioni) a

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

causa del rash e della diarrea si sono rese necessarie rispettivamente nell'8,3% e nel 3% dei pazienti, nello studio BO18192 e rispettivamente nel 5,6% e nel 2,8% dei pazienti, nello studio BO25460 .

Tabella 2: Reazioni avverse più frequenti negli studi BO18192 (SATURN) e BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		**BO25460 (IUNO)***	
	Tarceva n=433	**Placebo n=445**	**Tarceva n=322**	**Placebo n=319**
	%	**%**	**%**	**%**
Rash, tutti i gradi	49,2	5,8	39,4	10,0
Grado 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrea, tutti i gradi	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

***** Gruppo per la valutazione della sicurezza

In uno studio di fase III in aperto, ML 20650 condotto su 154 pazienti, la sicurezza di Tarceva per il trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC e mutazioni attivanti dell'EGFR è stata valutata in 75 pazienti; non sono state individuate nuove segnalazioni relative alla sicurezza in questi pazienti. Le reazioni avverse osservate più di frequente in pazienti trattati con Tarceva nello studio ML 20650 sono state il rash e la diarrea (di qualunque grado, rispettivamente 80% e 57%), per la maggior parte d'intensità di grado 1/2 e gestibili senza intervenire. Rash e diarrea di grado 3 si sono verificati rispettivamente nel 9% e nel 4% dei pazienti. Non è stato osservato alcun caso di rash o diarrea di grado 4. Rash e diarrea hanno causato entrambe la sospensione di Tarceva nell'1% dei pazienti. Modifiche della dose (interruzioni o riduzioni) a causa del rash e della diarrea si sono rese necessarie rispettivamente nell'11% e nel 7% dei pazienti.

Carcinoma pancreatico (Tarceva somministrato in concomitanza con la gemcitabina):

Le reazioni avverse più comuni nello studio registrativo PA.3 nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico trattati con Tarceva 100 mg e gemcitabina sono state l'affaticamento, l'eruzione cutanea e la diarrea. Nel braccio Tarceva più gemcitabina, l'eruzione cutanea e la diarrea di grado 3/4 sono state riportate ciascuna nel 5 % dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa dell'eruzione cutanea e della diarrea è stato, rispettivamente, di 10 giorni e 15 giorni. L'eruzione cutanea e la diarrea hanno determinato ciascuna riduzioni posologiche nel 2 % dei pazienti e hanno comportato la sospensione dello studio al massimo nell'1% dei pazienti in trattamento con Tarceva più gemcitabina.

Nello studio registrativo PA.3 le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente (≥3 %) nei pazienti trattati con Tarceva 100 mg più gemcitabina rispetto al gruppo trattato con placebo più gemcitabina e in almeno il 10 % dei pazienti del gruppo trattato con Tarceva 100 mg più gemcitabina, sono riassunte nella Tabella 3 in base ai Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute (NCI-CTC).

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza vengono usati i seguenti termini: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3: Reazioni avverse molto comuni nello studio PA.3 (coorte 100 mg)

	Erlotinib N = 259			**Placebo N = 256**		
Grado NCI-CTC	**Qualunque grado**	**3**	**4**	**Qualunque grado**	**3**	**4**
Termini preferenziali MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Totale dei pazienti con qualunque evento avverso	99	48	22	97	48	16
Infezioni ed infestazioni						
Infezione*	31	3	<1	24	6	<1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Diminuzione di peso	39	2	0	29	<1	0
Disturbi psichiatrici						
Depressione	19	2	0	14	<1	0
Patologie del sistema nervoso						
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Tosse	16	0	0	11	0	0
Patologie gastrointestinali						
Diarrea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulenza	13	0	0	9	<1	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Affaticamento	73	14	2	70	13	2
Piressia	36	3	0	30	4	0
Brividi	12	0	0	9	0	0

*Infezioni gravi, con o senza neutropenia, includenti polmonite, sepsi e cellulite.
**Può portare a disidratazione, ipopotassiemia ed insufficienza renale.
***Il rash comprendeva casi di dermatite acneiforme.

Altre osservazioni:

La valutazione sulla sicurezza di Tarceva si basa sui dati relativi a più di 1500 pazienti trattati con almeno una dose da 150 mg di Tarceva in monoterapia e più di 300 pazienti trattati con Tarceva 100 o 150 mg in associazione a gemcitabina.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con Tarceva in monoterapia e in pazienti trattati con Tarceva in concomitanza alla chemioterapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nelle Tabelle 1 e 3 sono riportate le reazioni avverse molto comuni relative agli studi BR 21 e PA 3, le altre reazioni avverse incluse quelle relative ad altri studi sono riassunte nella Tabella 4.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4: Reazioni avverse per categoria di frequenza

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100 to <1/10)**	**Non comune (≥1/1,000 to <1/100)**	**Raro (≥1/10,000 to <1/1000)**	**Molto raro (<1/10,000)**
Patologie dell'occhio		-Cheratite -Congiuntivite[1]	- Alterazioni delle ciglia [2]		- Perforazione corneale - Ulcerazione corneale - Uveite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		-Epistassi	- Interstiziopatia polmonare (ILD)[3]		
Patologie gastrointestinali	- Diarrea[7]	- Sanguinamento gastrointestinale [4, 7]	-Perforazioni gastro-intestinali[7]		
Patologie epatobiliari	- Valori anomali dei test di funzionalità epatica [5]			- Insufficienza epatica [6]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		-Alopecia - Secchezza della cute [1] -Paronichia - Follicolite - Acne/ Dermatite acneiforme Fissurazioni cutanee	-Irsutismo - Alterazioni delle sopracciglia - Unghie fragili e che si staccano - Lievi reazioni cutanee come iperpigmentazione	Eritrodisestesia palmo-plantare o sindrome mano-piede	- Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica [7]
Disordini renali e urinari		- Insufficienza renale	- Nefrite[1] - Proteinuria[1]		

[1] Nello studio PA.3.
[2] Comprese ciglia che crescono all'interno, eccessiva crescita e ispessimento delle ciglia.
[3] Inclusi casi fatali, nei pazienti che assumevano Tarceva per il trattamento del NSCLC o di altri tumori solidi in fase avanzata (vedere paragrafo 4.4). Una più alta incidenza è stata osservata in pazienti Giapponesi.
[4] Negli studi clinici alcuni casi sono stati associati alla co-somministrazione di warfarin (vedere paragrafo 4.5) e a volte alla co-somministrazione di FANS.
[5] Compresi gli incrementi di alanina aminotransferasi (ALT), di aspartato aminotransferasi (AST) e di bilirubina). Questi il più delle volte sono stati di entità lieve o moderata, di natura transitoria o associati a metastasi epatiche.
[6] Inclusi casi fatali. La patologia epatica pre-esistente o la co-somministrazione di farmaci epatotossici sono stati considerati fattori confondenti (vedere paragrafo 4.4).
[7] Inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Sono state tollerate dosi orali singole di Tarceva fino a 1000 mg di erlotinib in soggetti sani e fino a 1600 mg in pazienti affetti da cancro. Dosi ripetute di 200 mg due volte al giorno in soggetti sani sono state mal tollerate dopo qualche giorno di somministrazione. Sulla base dei dati di questi studi, è possibile che con dosi superiori a quella raccomandata si verifichino reazioni avverse gravi come diarrea, rash e verosimilmente aumento dell'attività delle aminotransferasi epatiche.

Gestione
Qualora si sospetti un sovradosaggio, si deve sospendere la somministrazione di Tarceva e iniziare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antineoplastico inibitore della protein chinasi, codice ATC: L01XE03

Meccanismo d'azione
Erlotinib è un inibitore della tirosina chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico / recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo I (EGFR, noto anche come HER1). Erlotinib è un potente inibitore della fosforilazione intracellulare di EGFR. L'EGFR viene espresso sulla superficie cellulare delle cellule normali e tumorali. Nei modelli non clinici, l'inibizione della fosfotirosina di EGFR provoca la stasi e/o la morte cellulare.

Le mutazioni di EGFR possono determinare un'attivazione costitutiva delle vie di trasduzione del segnale anti-apoptotico e proliferativo. La potente efficacia di erlotinib nel bloccare la trasduzione del segnale EGFR mediato in questi tumori positivi per la mutazione di EGFR è attribuita allo stretto legame di erlotinib al sito di legame dell'ATP nel dominio chinasico mutato dell'EGFR. A causa del blocco del segnale di trasduzione a valle, la proliferazione delle cellule è arrestata e la morte cellulare è indotta attraverso la via apoptotica intrinseca. Una regressione tumorale è osservata nei modelli murini con espressione marcata di queste mutazioni attivanti dell'EGFR.

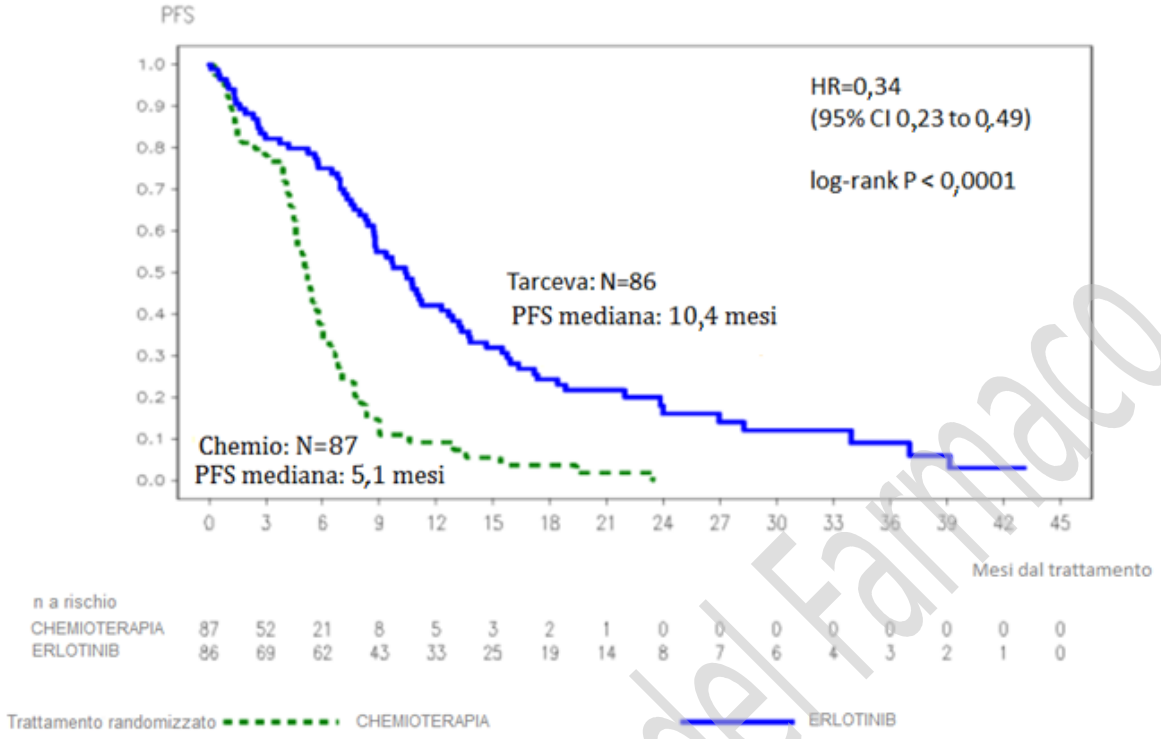
Efficacia clinica

- Terapia di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in pazienti con mutazioni attivanti dell'EGFR (Tarceva somministrato in monoterapia):
L'efficacia di Tarceva in pazienti di prima linea con mutazioni attivanti dell'EGFR nel NSCLC è stata dimostrata in uno studio di fase III randomizzato, in aperto (ML20650, EURTAC). Questo studio è stato condotto in pazienti caucasici con NSCLC metastatico o localmente avanzato (stadio IIIB e IV) che non avevano ricevuto precedentemente chemioterapia o qualsiasi terapia antineoplastica sistemica per la loro malattia e che presentavano mutazioni nel dominio tirosinchinasico dell'EGFR (delezione dell'esone 19 o mutazione dell'esone 21). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere Tarceva 150 mg al giorno o fino a 4 cicli di una doppietta chemioterapica a base di platino.

L'endpoint primario era costituito dalla PFS valutata dallo sperimentatore.
I risultati di efficacia sono riassunti in Tabella 5.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1: curva di Kaplan-Meier per la valutazione PFS nello studio ML20650 (EURTAC) (cut-off Aprile 2012)



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 5: Risultati di efficacia di Tarceva contro chemioterapia nello studio ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	**Chemio-terapia**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**Valore-p**
Analisi ad interim pre-pianificata (35% OS maturity) (n=153) Data di cut-off: Agosto 2010		n=77	n=76		
	Endpoint primario: Sopravvivenza libera da progressione (PFS, mediana in mesi)* Valutazione sperimentatore ** Revisione indipendente **	9,4 10,4	5,2 5,4	0,42 [0,27-0,64] 0,47 [0,27-0,78]	p<0,0001 p=0,003
	Best Overall Response Rate (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Overall Survival (OS) (mesi)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analisi esploratorie (40% OS maturity) (n=173) Data di cut-off: Gennaio 2011		n=86	n=87		
	PFS (mediana in mesi), Valutazione sperimentatore	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Best Overall Response Rate (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mesi)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Aggiornamento analisi (62% OS maturity) (n=173) Data di cut-off: Aprile 2012		n=86	n=87		
	PFS (mediana in mesi)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mesi)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC=risposta completa; RP=risposta parziale.
* E' stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte pari al 58%.
** La percentuale di concordanza globale fra la valutazione della PFS effettuata dallo sperimentatore e quella effettuata dall'IRC è stata del 70%.
*** E' stata osservata un'elevata percentuale di cross-over con l'82% dei pazienti nel braccio chemioterapia che hanno ricevuto una successiva terapia con un inibitore delle tirosino-chinasi associate a EGFR e tutti,eccetto 2 pazienti, sono stati trattati con Tarceva.

<u>- Terapia di mantenimento del NSCLC dopo una prima linea chemioterapica (Tarceva somministrato in monoterapia):</u>

L'efficacia e la sicurezza di Tarceva come terapia di mantenimento dopo una prima linea chemioterapica per il NSCLC sono state investigate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BO18192, SATURN). Questo studio è stato effettuato su 889 pazienti con NSCLC localmente avanzato non andati in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con due agenti, a base di platino. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con 150 mg di Tarceva o con placebo per os una volta al giorno fino a progressione. L'endpoint principale dello studio comprendeva la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in tutti i pazienti. Le caratteristiche demografiche e della malattia all'ingresso erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. I pazienti con ECOG PS>1, comorbidità significative epatiche o renali non sono stati inclusi nello studio.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In questo studio, l'intera popolazione ha mostrato un beneficio per l'end-point primario PFS (HR = 0,71 p <0,0001) e per l'end-point secondario OS (sopravvivenza globale) (HR = 0,81 p = 0,0088). Tuttavia è stato osservato il maggior beneficio in un'analisi esplorativa predefinita nei pazienti con mutazione attivante dell'EGFR (n = 49) dimostrando un considerevole beneficio in PFS (HR = 0,10, 95% CI, 0,04-0,25; p <0,0001) e una sopravvivenza globale HR di 0,83 (95% CI, 0,34-2,02).
Il 67% dei pazienti trattati con placebo nel sottogruppo mutazione dell'EGFR positiva ha ricevuto inibitori EGFR-TKI in seconda linea o linee successive di trattamento.
Lo studio BO25460 (IUNO) è stato condotto in 643 pazienti con NSCLC avanzato senza mutazioni attivanti dell'EGFR (delezione esone 19 o mutazione esone 21 L858R) e che non avevano evidenziato una progressione della malattia dopo quattro cicli di chemioterapia a base di platino.

L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare la sopravvivenza globale della terapia con erlotinib somministrato come prima linea di mantenimento verso erlotinib somministrato al momento della progressione della malattia. Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario. OS di Tarceva in mantenimento non è stata superiore a quella di Tarceva somministrato come trattamento di seconda linea nei pazienti in cui il tumore non presentava una mutazione attivante dell'EGFR (HR = 1,02, 95% CI, 0,85-1,22, p = 0,82). L'endpoint secondario di sopravvivenza libera da progressione (PFS) non ha mostrato differenze tra il Tarceva e placebo in trattamento di mantenimento (HR = 0,94, 95% CI, 0,80-1,11; p = 0,48).

In base ai dati dello studio BO25460 (IUNO), l'uso di Tarceva non è raccomandato come il trattamento di mantenimento di prima linea in pazienti senza una mutazione attivante dell'EGFR.

<u>- Trattamento del NSCLC dopo fallimento di almeno una precedente linea chemioterapica (Tarceva somministrato in monoterapia):</u>
L'efficacia e la sicurezza di Tarceva come terapia di seconda/ terza linea sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BR.21), effettuato su 731 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di almeno un regime chemioterapico. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 al trattamento con 150 mg di Tarceva o con placebo per os una volta al giorno. Gli endpoint dello studio comprendevano la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta, la durata della risposta, il tempo al peggioramento della sintomatologia correlata al carcinoma polmonare (tosse, dispnea e dolore) e la sicurezza. L'endpoint principale era la sopravvivenza.

Le caratteristiche demografiche erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Circa due terzi dei pazienti erano maschi, un terzo circa aveva un performance status (PS) ECOG all'ingresso di 2 e il 9 % un PS ECOG all'ingresso di 3. Il 93 % e il 92 % di tutti i pazienti, rispettivamente del gruppo Tarceva e del gruppo placebo, erano stati trattati in precedenza con un regime a base di platino e il 36 % e il 37 % di tutti i pazienti, rispettivamente, erano stati trattati in precedenza con taxani.

Il rapporto di hazard ratio (HR) corretto per i decessi nel gruppo Tarceva rispetto al gruppo placebo è risultato pari a 0,73 (IC al 95 %: 0,60-0,87) (p = 0,001). Il 31,2 % e il 21,5 % dei pazienti, rispettivamente nel gruppo Tarceva e nel gruppo placebo, erano vivi a 12 mesi. La sopravvivenza mediana globale è stata di 6,7 mesi nel gruppo Tarceva (IC al 95 %: 5,5-7,8 mesi) rispetto ai 4,7 mesi nel gruppo placebo (IC al 95 %: 4,1-6,3 mesi).

L'effetto sulla sopravvivenza globale è stato indagato in differenti sottogruppi di pazienti. L'effetto di Tarceva sulla sopravvivenza globale è risultato simile in pazienti con un performance status basale (ECOG) di 2-3 (HR = 0,77, IC al 95% 0,6-1,0) o 0-1 (HR = 0,73, IC al 95% 0,6-0,9), in pazienti di sesso maschile (HR = 0,76, IC al 95% 0,6-0,9) o di sesso femminile (HR = 0,80, IC al 95% 0,6-1,1), in pazienti di età inferiore a 65 anni (HR = 0,75, IC al 95% 0,6-0,9) o in pazienti più anziani (HR = 0,79, IC al 95% 0,6-1,0), in pazienti trattati con un precedente regime (HR = 0,76, IC al 95% 0,6-1,0) o con più di un precedente regime (HR = 0,75, IC al 95% 0,6-1,0), in pazienti caucasici (HR = 0,79, IC al 95% 0,6-1,0) o asiatici (HR = 0,61, IC al 95% 0,4-1,0), in pazienti con adenocarcinoma (HR = 0,71, IC al 95% 0,6-0,9) o carcinoma squamocellulare (HR = 0,67, IC al 95% 0,5-0,9), ma non in pazienti con altri istotipi (HR 1,04, IC al 95% 0,7-1,5), in pazienti con malattia allo stadio IV alla diagnosi (HR = 0,92, IC al 95% 0,7-1,2) o stadio < IV alla diagnosi (HR = 0,65, IC al 95% 0,5-0,8). Pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

che non avevano mai fumato hanno avuto un beneficio molto maggiore da erlotinib (HR relativo alla sopravvivenza = 0,42, IC al 95% 0,28-0,64) se confrontati ai fumatori o agli ex-fumatori (HR = 0,87, IC al 95% 0,71-1,05).

Nel 45 % dei pazienti di cui era noto lo stato di espressione di EGFR, l'hazard ratio è risultato pari a 0,68 (IC al 95% 0,49-0,94) per i pazienti con tumori EGFR-positivi e a 0,93 (IC al 95% 0,63-1,36) per i pazienti con tumori EGFR-negativi (definiti dall'IHC, utilizzando il kit EGFR pharmDx, come EGFR negativi quelli con meno del 10 % di marcatura delle cellule tumorali). Nel rimanente 55 % dei pazienti con stato di espressione di EGFR non noto, l'hazard ratio è risultato pari a 0,77 (IC al 95% 0,61-0,98).

La PFS mediana è stata di 9,7 settimane nel gruppo Tarceva (IC 95 %, 8,4-12,4 settimane) rispetto a 8,0 settimane nel gruppo placebo (IC al 95 %, 7,9-8,1 settimane).

Nel gruppo Tarceva il tasso delle risposte obiettive secondo il RECIST è stato dell'8,9 % (IC al 95 %, 6,4-12,0). I primi 330 pazienti sono stati valutati a livello centrale (tasso delle risposte 6,2 %); 401 pazienti sono stati valutati dallo sperimentatore (tasso delle risposte 11,2 %).
La durata mediana della risposta è stata di 34,3 settimane, con un minimo di 9,7 e un massimo di 57,6+ settimane. Il 44,0 % dei pazienti ha ottenuto una risposta completa, parziale o una stabilizzazione della malattia nel gruppo Tarceva, rispetto al 27,5 % dei pazienti nel gruppo placebo (p = 0,004).

Un vantaggio in termini di sopravvivenza con Tarceva è stato osservato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta tumorale obiettiva (criteri RECIST). Ciò è stato messo in evidenza da un hazard ratio per il decesso di 0,82 (IC al 95 %, 0,68-0,99) tra i pazienti che avevano ottenuto come miglior risposta una stabilizzazione o una progressione della malattia.

Tarceva ha indotto benefici sintomatici prolungando significativamente, rispetto al placebo, il tempo al peggioramento della tosse, della dispnea e del dolore.

<u>- Carcinoma pancreatico (Tarceva somministrato in concomitanza con la gemcitabina nello studio PA.3)</u>:

L'efficacia e la sicurezza di Tarceva in associazione con la gemcitabina come trattamento di prima linea sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato, non resecabile o metastatico.
I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Tarceva o placebo una volta al giorno in modo continuativo e gemcitabina e.v. (1000 mg/m^2, ciclo 1 - giorni 1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43 di un ciclo di 8 settimane; ciclo 2 e cicli successivi - giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 4 settimane [dosaggio e schema approvati per il carcinoma pancreatico, vedere l'RCP della gemcitabina]). Tarceva o il placebo sono stati assunti per via orale una volta al giorno fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile. L'endpoint principale era la sopravvivenza globale.

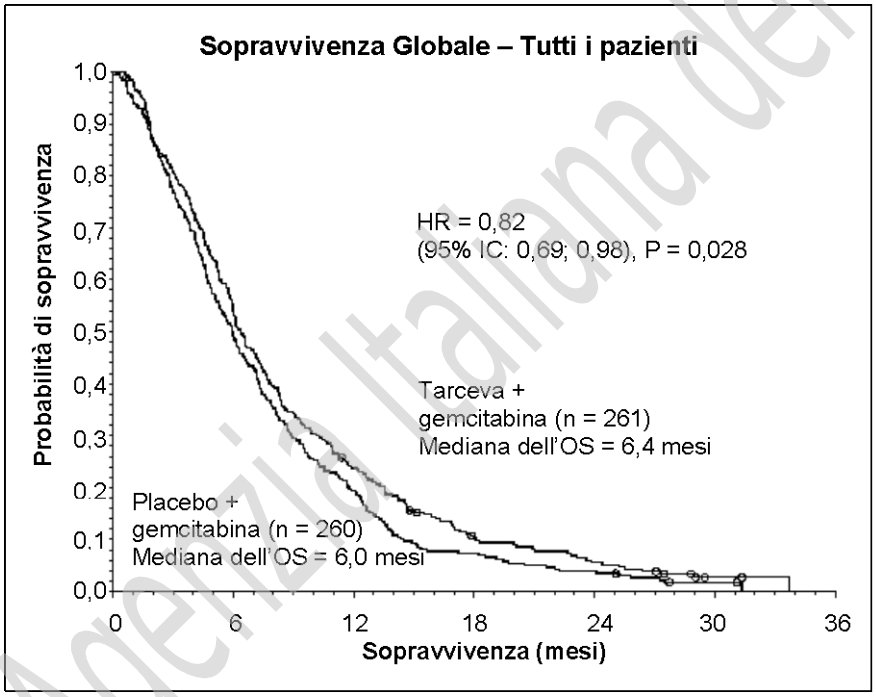
Le caratteristiche demografiche e della malattia dei pazienti all'ingresso erano simili per i 2 gruppi di trattamento, Tarceva 100 mg più gemcitabina o placebo più gemcitabina, fatta eccezione per una percentuale leggermente superiore di donne nel braccio erlotinib/gemcitabina rispetto al braccio placebo/gemcitabina:

Basale	**Tarceva**	**Placebo**
Donne	51%	44%
Performance Status (PS) ECOG = 0 al basale	31%	32%
Performance Status (PS) ECOG = 1 al basale	51%	51%
Performance Status (PS) ECOG = 2 al basale	17%	17%
Malattia metastatica al basale	77%	76%

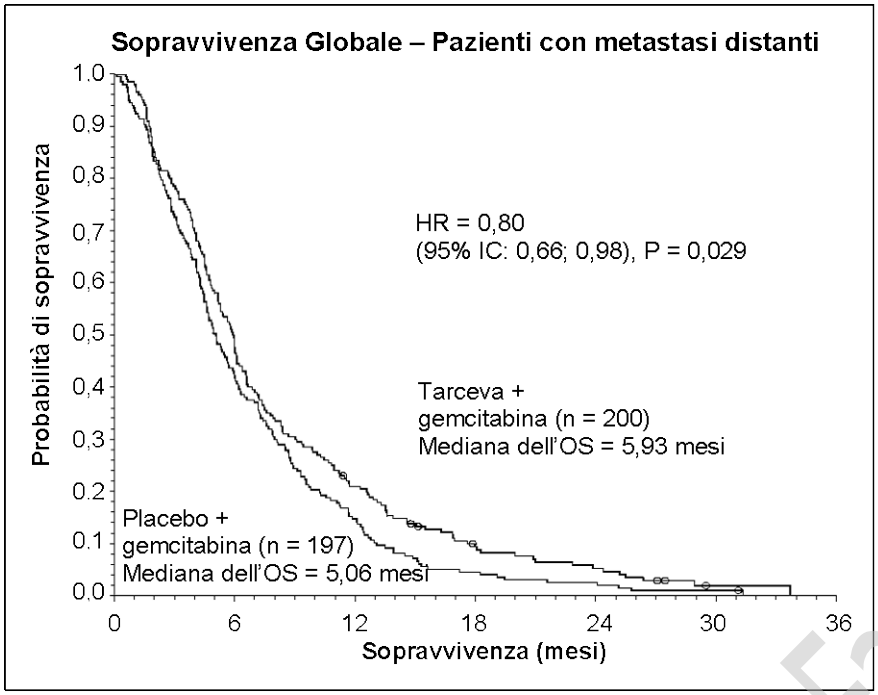
Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La sopravvivenza è stata valutata nella popolazione intent-to-treat sulla base dei dati di sopravvivenza di follow-up. I risultati sono descritti nella tabella seguente (i risultati per i gruppi di pazienti con malattia metastatica e localmente avanzata derivano da un'analisi esploratoria per sottogruppi).

Risultato	**Tarceva (mesi)**	**Placebo (mesi)**	**Δ (mesi)**	**IC di Δ**	**HR**	**IC di HR**	**Valore di P**
Popolazione globale							
Sopravvivenza globale mediana	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Sopravvivenza globale media	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Popolazione con malattia metastatica							
Sopravvivenza globale mediana	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Sopravvivenza globale media	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Popolazione con malattia localmente avanzata							
Sopravvivenza globale mediana	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Sopravvivenza globale media	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



Pazienti con uno stato clinico favorevole al basale (bassa intensità del dolore, buona QdV e buon PS) potrebbero trarre maggiori benefici da Tarceva, come è risultato da un'analisi post-hoc. Il beneficio è derivato soprattutto dalla presenza di un basso livello di intensità del dolore.

In un'analisi post-hoc i pazienti in trattamento con Tarceva che hanno sviluppato un rash cutaneo hanno avuto una sopravvivenza globale più lunga, se confrontati ai pazienti che non hanno sviluppato un rash (OS mediana 7,2 mesi rispetto a 5 mesi, HR: 0,61).
Il 90% dei pazienti in trattamento con Tarceva ha sviluppato un rash entro i primi 44 giorni. Il tempo mediano alla comparsa del rash è stato di 10 giorni.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tarceva in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le indicazioni nel Carcinoma polmonare non a piccole cellule e nel Carcinoma pancreatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: con la somministrazione per via orale i livelli di picco della concentrazione plasmatica di erlotinib si ottengono circa 4 ore dopo l'assunzione per os. Uno studio su volontari sani normali ha fornito un valore stimato della biodisponibilità assoluta pari al 59 %. Il cibo può aumentare l'esposizione dopo una dose orale.

Distribuzione: erlotinib ha un volume di distribuzione apparente medio di 232 l e si distribuisce nel tessuto tumorale umano. In uno studio effettuato su 4 pazienti (3 con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e 1 con carcinoma laringeo), trattati con 150 mg al giorno di Tarceva per os, i campioni ottenuti per escissione chirurgica del tumore al 9° giorno di trattamento hanno mostrato concentrazioni di erlotinib all'interno del tumore mediamente di 1,185 ng/g di tessuto, corrispondenti nel complesso a una media del 63 % (intervallo: 5-161 %) del picco di concentrazione plasmatica osservato allo stato stazionario. I principali metaboliti attivi erano presenti nel tumore a concentrazioni mediamente di 160 ng/g di tessuto, corrispondenti nel complesso a una media del 113 % (intervallo: 88-130 %) del picco di concentrazione plasmatica osservato allo stato stazionario. Il legame con le proteine plasmatiche è all'incirca del 95 %. Erlotinib si lega all'albumina e all'alfa-1 glicoproteina acida (AAG) del siero.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione: nell'uomo erlotinib viene metabolizzato nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in minore misura dal CYP1A2. Il metabolismo extraepatico mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dall'1B1 nel tessuto tumorale fornisce un potenziale contributo alla clearance metabolica di erlotinib.

Sono state identificate tre vie metaboliche principali: 1) la O-demetilazione di una o di entrambe le catene laterali, seguita dall'ossidazione ad acidi carbossilici; 2) l'ossidazione della frazione acetilenica seguita dall'idrolisi ad acido arilcarbossilico; e 3) l'idrossilazione aromatica della frazione fenilacetilenica. I metaboliti principali di erlotinib OSI-420 e OSI-413, prodotti per O-demetilazione di una delle catene laterali, hanno mostrato una potenza simile a erlotinib nelle analisi non-cliniche *in vitro* e nei modelli tumorali *in vivo*. Sono presenti nel plasma a livelli inferiori al 10 % di quelli di erlotinib e mostrano una farmacocinetica simile a erlotinib.

Eliminazione: erlotinib viene escreto principalmente metabolizzato attraverso le feci (>90 %) mentre l'eliminazione renale riguarda solo una piccola parte (circa il 9 %) della quantità somministrata per os. Meno del 2 % della dose somministrata per os viene escreta immodificata. Una analisi farmacocinetica condotta su una popolazione di 591 pazienti trattati con Tarceva in monoterapia mostra una clearance media apparente di 4,47 l/h con una emivita mediana di 36,2 ore. Dunque, si può prevedere che lo stato stazionario della concentrazione plasmatica venga raggiunto in circa 7 o 8 giorni.

Farmacocinetica in speciali popolazioni:

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state osservate correlazioni clinicamente significative tra la clearance apparente prevista e l'età, il peso corporeo, il sesso o l'appartenenza etnica del paziente. I fattori relativi al paziente che hanno mostrato una correlazione con la farmacocinetica di erlotinib sono stati la bilirubinemia totale, l'AAG e l'essere fumatore. All'aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina totale e delle concentrazioni di AAG si è associata una ridotta clearance di erlotinib. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara. Tuttavia, nei fumatori la velocità della clearance di erlotinib è risultata aumentata.
Questo è stato confermato da uno studio di farmacocinetica in soggetti sani non fumatori e fumatori di sigarette, che hanno ricevuto una sola dose orale di erlotinb da 150 mg. La media geometrica di C_{max} è stata di 1056 ng/ml nei non fumatori e di 689 ng/ml nei fumatori con un rapporto medio fra fumatori e non fumatori del 65,2 % (IC al 95%: 44,3 – 95,9; p = 0,031). La media geometrica di $AUC_{0\text{-}inf}$ è stata di 18726 ng•h/ml nei non fumatori e di 6718 ng•h/ml nei fumatori con un rapporto medio del 35,9 % (IC al 95 %: 23,7 – 54,3; p < 0,0001). La media geometrica di C_{24h} è stata di 288 ng/ml nei non fumatori e di 34,8 ng/ml nei fumatori con un rapporto medio del 12,1 % (IC al 95 %: 4,82 – 30,2; p = 0,0001).

Nello studio pivotal di fase III nel NSCLC, i fumatori hanno raggiunto una concentrazione plasmatica di erlotinib allo stato stazionario di 0,65 µg/ml (n = 16), inferiore di circa 2 volte rispetto agli ex fumatori o ai pazienti che non avevano mai fumato (1,28 µg/ml, n = 108). A questo effetto si è accompagnato un incremento del 24 % della clearance plasmatica apparente di erlotinib. In uno studio di fase I di aumento della dose in pazienti con NSCLC fumatori, le analisi della farmacocinetica allo stato stazionario hanno indicato un incremento dell'esposizione a erlotinib proporzionale alla dose, aumentando la dose di Tarceva da 150 mg alla dose massima tollerata di 300 mg. In questo studio la concentrazione plasmatica allo stato stazionario alla dose di 300 mg nei fumatori è stata di 1,22 µg/ml (n = 17).

Sulla base dei risultati degli studi di farmacocinetica, ai fumatori attuali si deve raccomandare di smettere di fumare mentre assumono Tarceva, perché altrimenti le concentrazioni plasmatiche potrebbero essere ridotte.

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica sulla popolazione, la presenza di un oppiaceo sembra aumentare l'esposizione di circa l'11 %.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

È stata condotta una seconda analisi farmacocinetica sulla popolazione, comprensiva dei dati sull'erlotinib relativi a 204 pazienti affetti da carcinoma pancreatico e trattati con erlotinib e gemcitabina. Quest'analisi ha dimostrato che le covarianti che incidono sulla clearance dell'erlotinib nei pazienti dello studio sul carcinoma pancreatico sono state molto simili a quelle osservate nell'analisi farmacocinetica precedente relativa alla monoterapia. Non è stato identificato alcun nuovo effetto covariato. La co-somministrazione della gemcitabina non ha avuto alcun effetto sulla clearance plasmatica dell'erlotinib.

Popolazione pediatrica: non sono stati condotti studi specifici su pazienti in età pediatrica.

Pazienti anziani: Non sono stati condotti studi specifici su pazienti anziani.

Insufficienza epatica*:* la clearance di erlotinib è prevalentemente epatica. In pazienti con tumori solidi e con moderata compromissione della funzione epatica (punteggio di Child-Pugh di 7-9) la media geometrica dell'AUC0-t e la Cmax di erlotinib sono state rispettivamente di 27000 ng•h/ml e 805 ng/ml, mentre sono state di 29300 ng•h/ml e 1090 ng/ml in pazienti con funzione epatica adeguata, compresi quelli con carcinoma epatico primario o metastasi epatiche. Anche se la Cmax è risultata essere inferiore in modo statisticamente significativo in pazienti con insufficienza epatica di grado moderato, questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Non si dispone di dati relativi all'effetto di una disfunzione epatica grave sulla farmacocinetica di erlotinib. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, a un aumento delle concentrazioni sieriche della bilirubina totale si associa un rallentamento della clearance di erlotinib.

Insufficienza renale*:* l'escrezione renale di erlotinib e dei suoi metaboliti non è significativa, dal momento che nelle urine viene escreto meno del 9 % di una singola dose. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state osservate correlazioni clinicamente significative tra la clearance di erlotinib e la clearance della creatinina, ma non vi sono dati disponibili per pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tra gli effetti osservati dopo somministrazione cronica in almeno una specie animale o uno studio, ci sono quelli sulla cornea (atrofia, ulcerazione), sulla cute (degenerazione follicolare e infiammazione, arrossamento e alopecia), sull'ovaio (atrofia), sul fegato (necrosi epatica), sul rene (necrosi papillare renale e dilatazione tubulare) e sul tratto gastrointestinale (ritardato svuotamento gastrico e diarrea). Si sono verificati una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi e un aumento dei globuli bianchi, soprattutto dei neutrofili. Al trattamento si è associato un aumento di ALT, AST e bilirubina. Questi dati sono emersi per esposizioni ben al di sotto di quelle clinicamente rilevanti.

Sulla base del meccanismo d'azione, erlotinib è potenzialmente teratogeno. I dati degli studi di tossicità riproduttiva nel ratto e nel coniglio a dosi vicine alla dose massima tollerata e/o alle dosi tossiche per la madre hanno indicato una tossicità riproduttiva (embriotossicità nel ratto, riassorbimento embrionale e fetotossicità nel coniglio) e dello sviluppo (riduzione dell'accrescimento e della sopravvivenza dei cuccioli nel ratto), ma non hanno evidenziato teratogenicità né compromissione della fertilità. Questi risultati sono stati osservati per esposizioni clinicamente rilevanti.

Gli studi convenzionali di genotossicità su erlotinib hanno dato esito negativo. Studi di cancerogenesi della durata di 2 anni condotti in ratti e topi con erlotinib fino a concentrazioni eccedenti quelle terapeutiche usate nell'uomo (fino a 2 volte e 10 volte superiori, rispettivamente, sulla base della C_{max} e/o AUC) sono risultati negativi.

Nei ratti, dopo irradiazione UV è stata osservata una lieve reazione cutanea fototossica.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato (E470 b)

Rivestimento della compressa:
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ipromellosa (E464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC sigillato con foglio di alluminio contenente 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/311/002

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2005
Data dell'ultimo rinnovo: 2 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali
http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tarceva 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 150 mg di erlotinib (come erlotinib cloridrato).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 103,82 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compresse bianco-giallastre, rotonde, biconvesse, con la scritta "T 150" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC):
Tarceva è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR.

Tarceva è indicato anche come trattamento di mantenimento (switch maintenance) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia.

Tarceva è indicato anche nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. Nei pazienti con tumori senza mutazioni attivanti dell'EGFR, Tarceva è indicato quando altre opzioni di trattamento non sono considerate idonee.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.

Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-IHC negativi (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma pancreatico:
Tarceva in associazione con la gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con malattia localmente avanzata.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tarceva deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di terapie antineoplastiche.

Pazienti con carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule:
Prima di iniziare la terapia con Tarceva in pazienti chemio-naive con NSCLC avanzato o metastatico deve essere effettuato il test della mutazione EGFR.
La dose giornaliera raccomandata di Tarceva è di 150 mg da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo.

Pazienti con carcinoma pancreatico:
La dose giornaliera raccomandata di Tarceva è di 100 mg da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo, in associazione con gemcitabina (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della gemcitabina nell'indicazione del carcinoma pancreatico).
In pazienti in cui non si sviluppa un rash cutaneo nelle prime 4-8 settimane di terapia deve essere rivalutato se continuare il trattamento con Tarceva (vedere paragrafo 5.1).

Qualora fosse necessario modificare la dose, deve essere ridotta di 50 mg per volta (vedere paragrafo 4.4).
Tarceva è disponibile nei dosaggi da 25 mg, 100 mg e 150 mg.
L'uso concomitante di substrati e modulatori del CYP3A4 può rendere necessaria una modifica della posologia (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con insufficienza epatica: l'eliminazione di erlotinib avviene attraverso il metabolismo epatico e l'escrezione biliare. Sebbene l'esposizione a erlotinib sia risultata simile in pazienti con moderata compromissione della funzione epatica (punteggio di Child-Pugh di 7-9) e in pazienti con funzione epatica adeguata, si deve procedere con cautela nel somministrare Tarceva a pazienti con insufficienza epatica. Se si verificano reazioni avverse gravi, si deve considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento con Tarceva. La sicurezza e l'efficacia di erlotinib non sono state studiate in pazienti con disfunzione epatica grave (AST/SGOT e ALT/SGPT > 5 x ULN). Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti affetti da grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale: la sicurezza e l'efficacia di erlotinib non sono state studiate in pazienti con insufficienza renale (creatininemia >1,5 volte il limite superiore del valore normale). Sulla base dei dati di farmacocinetica, nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario modificare la posologia (vedere paragrafo 5.2). Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti affetti da grave insufficienza renale.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di erlotinib in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite . Non è raccomandato l'impiego di Tarceva in pazienti pediatrici.

Fumatori: è stato dimostrato che il fumo di sigaretta riduce l'esposizione a erlotinib del 50-60 %. La dose massima tollerata di Tarceva nei pazienti con NSCLC che fumano sigarette è risultata pari a 300 mg. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di una dose più elevata rispetto a quelle iniziali raccomandate, non sono state determinate nei pazienti che continuano a fumare (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Pertanto, ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perché le concentrazioni plasmatiche di erlotinib nei fumatori sono ridotte rispetto a quelle dei non fumatori.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a erlotinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato di mutazione dell'EGFR:
Per valutare lo stato di mutazione dell'EGFR di un paziente è importante che venga scelta una metodologia ben convalidata e robusta per evitare determinazioni falsamente negative o falsamente positive.

Fumatori
Ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perché le concentrazioni plasmatiche di erlotinib sono ridotte nei fumatori rispetto a quelle dei non fumatori. Il grado di riduzione potrebbe essere clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.5).

Interstiziopatia polmonare (ILD)
Non comunemente, sono stati segnalati casi di eventi interstiziopatia polmonare (ILD)- simili, anche fatali, nei pazienti che assumevano Tarceva per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), del carcinoma pancreatico o di altri tumori solidi in fase avanzata. Nello studio registrativo BR.21 nel NSCLC, l'incidenza della ILD (0,8 %) è risultata identica nel gruppo placebo e nel gruppo Tarceva. In una meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati per il trattamento del NSCLC (esclusi gli studi di fase I e di fase II a singolo braccio per mancanza di gruppi di controllo) l'incidenza di eventi ILD-simili è stata dello 0,9% con Tarceva rispetto allo 0,4% nei pazienti nei bracci di controllo. Nello studio sul carcinoma pancreatico in associazione con la gemcitabina, l'incidenza degli eventi ILD-simili è stata del 2,5 % nel gruppo trattato con Tarceva e gemcitabina rispetto allo 0,4 % nel gruppo trattato con placebo e gemcitabina. Tra le diagnosi riportate nei pazienti sospettati di avere eventi ILD-simili sono comparse la polmonite, la polmonite da radiazioni, la polmonite da ipersensibilità, la polmonite interstiziale, l'interstiziopatia polmonare, la bronchiolite obliterante, la fibrosi polmonare, la sindrome da stress respiratorio acuto, l'alveolite e l'infiltrazione polmonare. I sintomi sono comparsi da pochi giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con Tarceva. Frequente è risultata la presenza di fattori di confondimento o concorrenti, quali la chemioterapia concomitante o precedente, la precedente radioterapia, la preesistente pneumopatia parenchimale, le metastasi o le infezioni polmonari. Una più alta incidenza di ILD (il 5% circa con un tasso di mortalità dell'1,5%) è stata osservata tra i pazienti in studi condotti in Giappone.

Nei pazienti che hanno insorgenza acuta di sintomi polmonari inspiegati nuovi e/o progressivi, quali dispnea, tosse e febbre, la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta in attesa della valutazione diagnostica. Pazienti trattati contemporaneamente con erlotinib e gemcitabina devono essere monitorati attentamente per la possibilità di sviluppare tossicità ILD-simile. In caso di diagnosi di ILD, occorre sospendere Tarceva e intraprendere un trattamento adeguato secondo necessità (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea, disidratazione, sbilanciamento degli elettroliti ed insufficienza renale
Nel 50 % circa dei pazienti trattati con Tarceva si è manifestata diarrea (inclusi casi molto rari ad esito fatale); la diarrea di intensità moderata o grave deve essere trattata, ad esempio con loperamide. In alcuni casi può essere necessario ridurre la dose. Negli studi clinici le dosi sono state ridotte di 50 mg per volta. Le riduzioni di dose di 25 mg per volta non sono state studiate. In caso di diarrea grave o persistente, nausea, anoressia o vomito associato a disidratazione, la somministrazione di Tarceva deve essere interrotta e devono essere adottate misure adeguate al trattamento della disidratazione (vedere paragrafo 4.8). Sono stati riportati rari casi di ipopotassemia ed insufficienza renale (inclusi casi ad esito fatale). Alcuni casi erano secondari ad una disidratazione severa causata da diarrea, vomito e/o anoressia, mentre altri erano dovuti alla chemioterapia concomitante. Nei casi di diarrea più grave o persistente, o che porti a disidratazione, particolarmente nei gruppi di pazienti con fattori di rischio aggravanti (in particolare in concomitanza con un trattamento chemioterapico e altri farmaci, sintomi o patologie o altre condizioni predisponenti, inclusa l'età avanzata) la somministrazione di Tarceva deve essere interotta e devono essere adottate misure adeguate per la reidratazione intensiva del paziente per via endovenosa. Inoltre, la funzione renale e gli elettroliti sierici, incluso il potassio, devono essere monitorati nei pazienti a rischio di disidratazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Epatite, insufficienza epatica
Sono stati riportati rari casi di insufficienza epatica (inclusi casi fatali) in corso di trattamento con Tarceva. La patologia epatica pre-esistente o la co-somministrazione di farmaci epatotossici sono stati considerati fattori confondenti. In tali pazienti, deve essere pertanto preso in considerazione un esame periodico della funzionalità epatica. La somministrazione di Tarceva deve essere interrotta se le alterazioni della funzionalità epatica sono severe (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Tarceva non è raccomandato in pazienti con grave disfunzione epatica.

Perforazione gastrointestinale
Nei pazienti che assumono Tarceva aumenta il rischio di sviluppare una perforazione gastrointestinale, evento osservato con frequenza non comune (inclusi alcuni casi ad esito fatale). Il rischio è più elevato nei pazienti che assumono in concomitanza agenti antiangiogenici, corticosteroidi, FANS, e/o chemioterapia a base di taxani, o con precedenti anamnestici di ulcera peptica o malattia diverticolare. Il trattamento con Tarceva deve essere definitivamente interrotto nei pazienti che sviluppano una perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cutanei di tipo bolloso, esfoliativo
Sono stati riportati disturbi cutanei di tipo bolloso, vescicolare ed esfoliativo, compresi casi molto rari indicativi della sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, che in alcuni casi sono stati fatali (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Tarceva deve essere interrotto o sospeso se il paziente sviluppa gravi disturbi di tipo bolloso, vescicolare o esfoliativo. I pazienti con alterazioni cutanee di tipo bolloso ed esfoliativo devono essere valutati per la presenza di infezioni cutanee e trattati in accordo alle linee guida locali.

Patologie oculari
I pazienti che presentano segni o sintomi suggestivi di cheratite come un' infiammazione acuta degli occhi o un peggioramento della stessa, lacrimazione, fotofobia, vista offuscata, dolore all'occhio e/o occhio rosso, devono essere riferiti prontamente ad uno specialista in oftalmologia. Se viene confermata una diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento con Tarceva deve essere interrotto o sospeso. Se viene diagnosticata una cheratite, dovranno essere considerati attentamente i benefici ed i rischi di continuare il trattamento. Tarceva deve essere utilizzato con cautela in pazienti con una storia di cheratite, cheratite ulcerativa o grave occhio secco. L'utilizzo di lenti a contatto è anch'esso un fattore di rischio per cheratite ed ulcerazione. Sono stati riportati casi molto rari di perforazione o ulcerazione della cornea durante l'uso di Tarceva. (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con altri medicinali
I potenti induttori del CYP3A4 possono ridurre l'efficacia di erlotinib mentre i potenti inibitori del CYP3A4 possono portare ad un aumento della tossicità. Il trattamento concomitante con questo tipo di sostanze deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Altre forme d'interazione
Erlotinib è caratterizzato da una diminuzione di solubilità a valori di pH superiori a 5. Medicinali che alterano il pH del tratto gastro-intestinale (GI) superiore, come gli inibitori della pompa protonica, gli antagonisti H2 e gli antiacidi, possono alterare la solubilità di erlotinib e quindi la sua biodisponibilità. Aumentare la dose di Tarceva, quando somministrato in concomitanza con questi medicinali, potrebbe non compensare la riduzione di esposizione. L'associazione di erlotinib con inibitori della pompa protonica deve essere evitata. Gli effetti della somministrazione concomitante di erlotinib con antagonisti H2 ed antiacidi non sono noti, tuttavia, è probabile che vi sia una ridotta biodisponibilità. Pertanto deve essere evitata la somministrazione concomitante di queste associazioni (vedere paragrafo 4.5). Se si considera necessario l'uso di antiacidi in corso di terapia con Tarceva, questi devono essere assunti almeno 4 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione giornaliera della dose di Tarceva.

Le compresse contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Erlotinib ed altri substrati del CYP
Erlotinib è un potente inibitore del CYP1A1 e un moderato inibitore del CYP3A4 e del CYP2C8, nonché un forte inibitore della glucuronazione *in vitro* da parte dell'UGT1A1.
A causa dell'espressione molto ridotta del CYP1A1 nei tessuti umani, non è nota la rilevanza fisiologica della forte inibizione del CYP1A1.

Quando erlotinib è stato somministrato in associazione con ciprofloxacina, un moderato inbitore del CYP1A2, l'esposizione a erlotinib [AUC] è aumentata significativamente del 39%, mentre non è stata osservata alcuna variazione statisticamente significativa a livello della $C_{max.}$ In modo analogo l'esposizione al metabolita attivo è aumentata del 60% e del 48% circa per l'AUC e la $C_{max,}$ rispettivamente. La rilevanza clinica di questo incremento non è stata determinata. Si deve procedere con cautela nel somministrare ciprofloxacina o potenti inibitori del CYP1A2 (ad es. fluvoxamina) in associazione con erlotinib. In caso si osservino reazioni avverse correlate ad erlotinib, si può ridurre il dosaggio di erlotinib.

Il pre-trattamento o la co-somministrazione di Tarceva non hanno modificato la clearance dei substrati prototipici del CYP3A4, quali midazolam ed eritromicina, ma sembravano ridurre la biodisponibilità orale di midazolam fino al 24%. In un altro studio clinico, erlotinib non ha modificato la farmacocinetica del substrato del CYP3A4/2C8 paclitaxel somministrato in concomitanza. Pertanto sono improbabili significative interazioni con la clearance di altri substrati del CYP3A4.

L'inibizione della glucuronazione può provocare interazioni con i medicinali che sono substrati dell'UGT1A1 e la cui clearance avviene esclusivamente attraverso questa via. I pazienti con ridotti livelli di espressione dell'UGT1A1 o con alterazioni genetiche della glucuronazione (ad esempio la malattia di Gilbert) possono presentare un aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina e devono essere trattati con cautela.

Nell'uomo erlotinib viene metabolizzato nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP1A2. Anche il metabolismo extraepatico, mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dal CYP1B1 nel tessuto tumorale, fornisce un potenziale contributo alla clearance metabolica di erlotinib. Sono possibili interazioni con i principi attivi che vengono metabolizzati da questi enzimi o che su di essi agiscono da inibitori o da induttori.

I potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 riducono il metabolismo di erlotinib e fanno aumentare le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. In uno studio clinico, l'uso concomitante di erlotinib e ketoconazolo (200 mg orali due volte al giorno per 5 giorni), un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dell'esposizione a erlotinib (86 % dell'AUC e 69 % della C_{max}). Perciò si deve procedere con cautela nel somministrare erlotinib in associazione a un potente inibitore del CYP3A4, come gli antifungini azolici (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo), gli inibitori della proteasi, l'eritromicina o la claritromicina. Se necessario, occorre ridurre la dose di erlotinib, soprattutto in presenza di tossicità.

I potenti induttori dell'attività del CYP3A4 aumentano il metabolismo di erlotinib e riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. In uno studio clinico, l'uso concomitante di erlotinib e rifampicina (600 mg/die orali per 7 giorni), un potente induttore del CYP3A4, ha determinato una riduzione del 69 % della mediana dell'AUC di erlotinib. La co-somministrazione di rifampicina e di una singola dose di Tarceva da 450 mg ha determinato un'esposizione media di erlotinib (AUC) pari al 57,5 % rispetto a quella ottenibile dopo somministrazione di una dose singola di 150 mg di Tarceva, in assenza del trattamento con rifampicina. Deve essere pertanto evitata la co-somministrazione di Tarceva con induttori del CYP3A4. Per i pazienti che necessitano un trattamento concomitante con Tarceva ed un potente induttore del CYP3A4, come la rifampicina, deve essere considerato un aumento della dose a 300 mg, mentre la loro sicurezza (che includa la funzionalità renale ed epatica e gli elettroliti sierici) è strettamente monitorata e, se ben tollerato per più di 2

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

settimane, potrebbe essere preso in considerazione un ulteriore aumento della dose a 450 mg con un monitoraggio rigoroso della sicurezza. Una riduzione dell'esposizione può verificarsi anche con altri induttori come la fenitoina, la carbamazepina, i barbiturici o l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Si deve procedere con cautela quando questi principi attivi sono associati a erlotinib. Quando possibile, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi privi di una potente attività induttiva sul CYP3A4.

Erlotinib ed anticoagulanti derivati cumarinici
In pazienti che hanno ricevuto Tarceva sono stati riportati casi di interazione con anticoagulanti derivati cumarinici, incluso il warfarin, che hanno determinato un incremento dell'INR (Rapporto Normalizzato Internazionale) e di eventi emorragici, che in alcuni casi sono stati fatali. I pazienti che assumono anticoagulanti derivati cumarinici devono essere monitorati regolarmente in termini di qualsiasi modificazione del tempo di protrombina o dell'INR.

Erlotinib e statine
La combinazione di Tarceva e di una statina può aumentare il rischio di una miopatia indotta da statina, inclusa la rabdomiolisi, che è stata osservata raramente.

Erlotinib e fumatori
I risultati di uno studio di interazione farmacocinetica hanno evidenziato, dopo somministrazione di Tarceva, una riduzione significativa di 2,8; 1,5 e 9 volte rispettivamente dell'AUC_{inf}, della C_{max} e della concentrazione plasmatica a 24 ore nei fumatori, rispetto ai non fumatori (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, i pazienti che ancora fumano devono essere incoraggiati a smettere di fumare il prima possibile, prima dell'inizio della terapia con Tarceva, altrimenti le concentrazioni plasmatiche di erlotinib vengono ridotte. L'effetto clinico della ridotta esposizione non è stato definitivamente accertato, ma può essere clinicamente significativo.

Erlotinib ed inibitori della glicoproteina P
Erlotinib è un substrato della glicoproteina P, trasportatore del principio attivo. La co-somministrazione di inibitori della glicoproteina P, ad esempio ciclosporina e verapamil, potrebbe portare a una alterata distribuzione e/o alterata eliminazione di erlotinib. Le conseguenze di tale interazione, ad esempio, la tossicità a carico del SNC, non sono state accertate. Si deve procedere con cautela in tali situazioni.

Erlotinib ed i medicinali che alterano il pH
Erlotinib è caratterizzato da una diminuzione di solubilità a valori di pH superiori a 5. I medicinali che alterano il pH del tratto gastro-intestinale (GI) superiore possono alterare la solubilità di erlotinib e di conseguenza la sua biodisponibilità. La co-somministrazione di erlotinib con omeprazolo, un inibitore di pompa protonica (PPI), ha diminuito l'esposizione a erlotinib [AUC] e la concentrazione massima [C_{max}] rispettivamente del 46 % e del 61 %. Non è stato rilevato alcun cambiamento del T_{max} o dell'emivita. La somministrazione concomitante di Tarceva con 300 mg di ranitidina, un antagonista del recettore H2, ha ridotto l'esposizione a erlotinib [AUC] e le concentrazioni massime [C_{max}] rispettivamente del 33 % e del 54 %. Aumentare la dose di Tarceva, quando somministrato in concomitanza con questi farmaci, potrebbe non compensare la riduzione di esposizione. Tuttavia, somministrando Tarceva in modo sfalsato, 2 ore prima o 10 ore dopo 150 mg di ranitidina b.i.d, l'esposizione a erlotinib [AUC] e le concentrazioni massime [C_{max}] si sono ridotte solo del 15 % e del 17 %, rispettivamente. L'effetto degli antiacidi sull'assorbimento di erlotinib non è stato indagato ma l'assorbimento potrebbe essere alterato, determinando livelli plasmatici inferiori. Riassumendo, l'associazione di erlotinib con inibitori della pompa protonica deve essere evitata. Se si considera necessario l'uso di antiacidi in corso di terapia con Tarceva, questi devono essere assunti almeno 4 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione giornaliera della dose di Tarceva. Se si prende in considerazione l'impiego della ranitidina, si devono somministrare i due farmaci in modo sfalsato: Tarceva deve essere assunto almeno 2 ore prima o 10 ore dopo la somministrazione di ranitidina.

Erlotinib e Gemcitabina
In uno studio di fase Ib, non sono stati osservati effetti significativi della gemcitabina sulla farmacocinetica di erlotinib, né effetti significativi di erlotinib sulla farmacocinetica della gemcitabina.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Erlotinib e Carboplatino/Paclitaxel
Erlotinib aumenta le concentrazioni del platino. In uno studio clinico l'uso concomitante di erlotinib con carboplatino e paclitaxel ha determinato un aumento dell'AUC_{0-48} del platino totale del 10,6 %. Anche se questo incremento è statisticamente significativo, l'entità di questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Nella pratica clinica potrebbero esserci altri co-fattori che determinano un aumento dell'esposizione al carboplatino, come l'insufficienza renale. Non sono stati osservati effetti significativi di carboplatino o paclitaxel sulla farmacocinetica di erlotinib.

Erlotinib e Capecitabina
La capecitabina può aumentare le concentrazioni di erlotinib. Quando erlotinib è stato somministrato in associazione a capecitabina è stato rilevato un aumento statisticamente significativo dell'AUC di erlotinib ed un aumento poco rilevante della C_{max} se confrontati con i valori osservati in un altro studio nel quale erlotinib era stato somministrato da solo. Non vi sono stati effetti significativi di erlotinib sulla farmacocinetica di capecitabina.

Erlotinib e gli inibitori del proteasoma
In relazione al meccanismo d'azione, gli inibitori del proteasoma incluso bortezomib potrebbero influenzare l'attività di inibitori di EGFR incluso erlotinib. Quest'influenza è supportata da una limitata disponibilità di dati clinici e preclinici che evidenziano la degradazione di EGFR attraverso il proteasoma.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati adeguati riguardo all'uso di erlotinib nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità o parti anomali. Tuttavia, un effetto negativo sulla gravidanza non può essere escluso in quanto studi su ratti e conigli hanno mostrato una letalità embrio/fetale aumentata, (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Donne in età fertile
Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare la gravidanza durante il trattamento con Tarceva. Durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo la fine del trattamento si devono usare metodi contraccettivi adeguati. Nelle donne in gravidanza il trattamento va proseguito solo nei casi in cui il potenziale beneficio per la madre superi il rischio per il feto.

Allattamento
Non è noto se erlotinib venga escreto nel latte umano. A causa del danno potenziale per il neonato, si deve raccomandare alle madri di non allattare al seno durante il trattamento con Tarceva.

Fertilità
Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato una ridotta fertilità. Tuttavia, un effetto negativo sulla fertilità non può essere escluso in quanto studi su animali hanno mostrato effetti sui parametri riproduttivi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia erlotinib non è associato a una compromissione delle capacità mentali.

4.8 Effetti indesiderati

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (Tarceva somministrato in monoterapia):

In uno studio randomizzato in doppio cieco (BR.21; Tarceva somministrato come terapia di seconda linea),le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente sono state rash (75 %) e diarrea (54 %), nella maggior parte dei casi di intensità pari al grado 1/2 e gestibili senza alcun intervento.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rash e diarrea di grado 3/4 si sono verificati, rispettivamente, nel 9 % e nel 6 % dei pazienti trattati con Tarceva ed entrambi hanno comportato la sospensione dallo studio per l'1 % dei pazienti. Rash e diarrea hanno richiesto una riduzione del dosaggio rispettivamente nel 6 % e nell'1 % dei pazienti. Nello studio BR.21, il tempo mediano di comparsa del rash è stato di 8 giorni e quello di comparsa della diarrea di 12 giorni.

In generale il rash si manifesta come un'eruzione da lieve a moderata di tipo eritematoso e papulo-pustoloso, che può insorgere o peggiorare nelle aree esposte al sole. Per i pazienti che si espongono al sole può essere consigliabile l'uso di indumenti protettivi e/o di filtri solari (ad es. a base di sostanze minerali).

La Tabella 1 riassume, in base al grado NCI-CTC (Criteri Comuni di Tossicità dell'Istituto Nazionale del Cancro), le reazioni avverse che si sono verificate con maggiore frequenza (≥3 %) tra i pazienti trattati con Tarceva rispetto al gruppo placebo nello studio registrativo BR.21 e almeno nel 10 % dei pazienti del gruppo Tarceva.

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza vengono usati i seguenti termini: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1: Reazioni avverse molto comuni nello studio BR.21

	Erlotinib N = 485			**Placebo N = 242**		
Grado NCI-CTC	**Qualunque grado**	**3**	**4**	**Qualunque grado**	**3**	**4**
Termini preferenziali MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Totale dei pazienti con qualunque evento avverso	99	40	22	96	36	22
Infezioni ed infestazioni						
Infezione*	24	4	0	15	2	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Anoressia	52	8	1	38	5	<1
Patologie dell'occhio						
Cheratocongiuntivite secca	12	0	0	3	0	0
Congiuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Dispnea	41	17	11	35	15	11
Tosse	33	4	0	29	2	0
Patologie gastrointestinali						
Diarrea**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Vomito	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Dolore addominale	11	2	<1	7	1	<1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash ***	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Cute secca	12	0	0	4	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Affaticamento	52	14	4	45	16	4

*Infezioni gravi, con o senza neutropenia, includenti polmonite, sepsi e cellulite.
**Può portare a disidratazione, ipopotassiemia ed insufficienza renale.
***Il rash comprendeva casi di dermatite acneiforme.

In 2 altri studi di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo BO18192, (SATURN) e BO25460 (IUNO); Tarceva è stato somministrato come terapia di mantenimento dopo una prima linea chemioterapica.. Questi studi sono stati condotti su un totale di 1532 pazienti con NSCLC avanzato, recidivante o metastatico dopo chemioterapia standard di prima linea a base di platino, non sono state individuate nuove segnalazioni relative alla sicurezza.

Le reazioni avverse osservate più di frequente in pazienti trattati con Tarceva negli studi BO18192 e BO25460 sono state il rash e la diarrea (vedere Tabella 2). Non è stato osservato alcun caso di rash o diarrea di grado 4 in entrambi gli studi. Rash e diarrea hanno causato la sospensione di Tarceva rispettivamente nell'1% e in < 1% dei pazienti, nello studio BO18192, mentre nessun paziente ha interrotto per rash o diarrea nello studio BO25460. Modifiche del dosaggio (interruzioni o riduzioni) a

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

causa del rash e della diarrea si sono rese necessarie rispettivamente nell'8,3% e nel 3% dei pazienti, nello studio BO18192 e rispettivamente nel 5,6% e nel 2,8% dei pazienti, nello studio BO25460.

Tabella 2: Reazioni avverse più frequenti negli studi BO18192 (SATURN) e BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		**BO25460 (IUNO)***	
	Tarceva n=433	**Placebo n=445**	**Tarceva n=322**	**Placebo n=319**
	%	**%**	**%**	**%**
Rash, tutti i gradi	49,2	5,8	39,4	10,0
Grado 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrea, tutti i gradi	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

* Gruppo per la valutazione della sicurezza

In uno studio di fase III in aperto, ML 20650 condotto su 154 pazienti, la sicurezza di Tarceva per il trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC e mutazioni attivanti dell'EGFR è stata valutata in 75 pazienti; non sono state individuate nuove segnalazioni relative alla sicurezza in questi pazienti. Le reazioni avverse osservate più di frequente in pazienti trattati con Tarceva nello studio ML 20650 sono state il rash e la diarrea (di qualunque grado, rispettivamente 80% e 57%), per la maggior parte d'intensità di grado 1/2 e gestibili senza intervenire. Rash e diarrea di grado 3 si sono verificati rispettivamente nel 9% e nel 4% dei pazienti. Non è stato osservato alcun caso di rash o diarrea di grado 4. Rash e diarrea hanno causato entrambe la sospensione di Tarceva nell'1% dei pazienti. Modifiche della dose (interruzioni o riduzioni) a causa del rash e della diarrea si sono rese necessarie rispettivamente nell'11% e nel 7% dei pazienti.

Carcinoma pancreatico (Tarceva somministrato in concomitanza con la gemcitabina):

Le reazioni avverse più comuni nello studio registrativo PA.3 nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico trattati con Tarceva 100 mg e gemcitabina sono state l'affaticamento, l'eruzione cutanea e la diarrea. Nel braccio Tarceva più gemcitabina, l'eruzione cutanea e la diarrea di grado 3/4 sono state riportate ciascuna nel 5 % dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa dell'eruzione cutanea e della diarrea è stato, rispettivamente, di 10 giorni e 15 giorni. L'eruzione cutanea e la diarrea hanno determinato ciascuna riduzioni posologiche nel 2 % dei pazienti e hanno comportato la sospensione dello studio al massimo nell'1% dei pazienti in trattamento con Tarceva più gemcitabina.

Nello studio registrativo PA.3 le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente (≥3 %) nei pazienti trattati con Tarceva 100 mg più gemcitabina rispetto al gruppo trattato con placebo più gemcitabina e in almeno il 10 % dei pazienti del gruppo trattato con Tarceva 100 mg più gemcitabina, sono riassunte nella Tabella 3 in base ai Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute (NCI-CTC).

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza vengono usati i seguenti termini: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3: Reazioni avverse molto comuni nello studio PA.3 (coorte 100 mg)

	Erlotinib N = 259			**Placebo N = 256**		
Grado NCI-CTC	**Qualunque grado**	**3**	**4**	**Qualunque grado**	**3**	**4**
Termini preferenziali MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Totale dei pazienti con qualunque evento avverso	99	48	22	97	48	16
Infezioni ed infestazioni						
Infezione*	31	3	<1	24	6	<1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Diminuzione di peso	39	2	0	29	<1	0
Disturbi psichiatrici						
Depressione	19	2	0	14	<1	0
Patologie del sistema nervoso						
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Tosse	16	0	0	11	0	0
Patologie gastrointestinali						
Diarrea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulenza	13	0	0	9	<1	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Affaticamento	73	14	2	70	13	2
Piressia	36	3	0	30	4	0
Brividi	12	0	0	9	0	0

*Infezioni gravi, con o senza neutropenia, includenti polmonite, sepsi e cellulite.
**Può portare a disidratazione, ipopotassiemia ed insufficienza renale.
***Il rash comprendeva casi di dermatite acneiforme.

Altre osservazioni:

La valutazione sulla sicurezza di Tarceva si basa sui dati relativi a più di 1500 pazienti trattati con almeno una dose da 150 mg di Tarceva in monoterapia e più di 300 pazienti trattati con Tarceva 100 o 150 mg in associazione a gemcitabina.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con Tarceva in monoterapia e in pazienti trattati con Tarceva in concomitanza alla chemioterapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nelle Tabelle 1 e 3 sono riportate le reazioni avverse molto comuni relative agli studi BR 21 e PA 3, le altre reazioni avverse incluse quelle relative ad altri studi sono riassunte nella Tabella 4.

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4: Reazioni avverse per categoria di frequenza

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100 to <1/10)**	**Non comune (≥1/1,000 to <1/100)**	**Raro (≥1/10,000 to <1/1,000)**	**Molto raro (<1/10,000)**
Patologie dell'occhio		-Cheratite -Congiuntivite[1]	- Alterazioni delle ciglia [2]		- Perforazione corneale - Ulcerazione corneale - Uveite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		-Epistassi	-Interstiziopatia polmonare (ILD)[3]		
Patologie gastrointestinali	- Diarrea[7]	- Sanguinamento gastrointestinale [4, 7]	-Perforazioni gastro-intestinali[7]		
Patologie epatobiliari	- Valori anomali dei test di funzionalità epatica [5]			- Insufficienza epatica [6]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		-Alopecia - Secchezza della cute [1] -Paronichia - Follicolite - Acne/ Dermatite acneiforme - Fissurazioni cutanee	-Irsutismo - Alterazioni delle sopracciglia - Unghie fragili e che si staccano - Lievi reazioni cutanee come iperpigmentazione	Eritrodisestesia palmo-plantare o sindrome mano-piede	- Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica [7]
Disordini renali e urinari		- Insufficienza renale	- Nefrite[1] - Proteinuria[1]		

[1] Nello studio PA.3.
[2] Comprese ciglia che crescono all'interno, eccessiva crescita e ispessimento delle ciglia.
[3] Inclusi casi fatali, nei pazienti che assumevano Tarceva per il trattamento del NSCLC o di altri tumori solidi in fase avanzata (vedere paragrafo 4.4). Una più alta incidenza è stata osservata in pazienti i Giapponesi.
[4] Negli studi clinici alcuni casi sono stati associati alla co-somministrazione di warfarin (vedere paragrafo 4.5) e a volte alla co-somministrazione di FANS.
[5] Compresi gli incrementi di alanina aminotransferasi (ALT), di aspartato aminotransferasi (AST) e di bilirubina). Questi il più delle volte sono stati di entità lieve o moderata, di natura transitoria o associati a metastasi epatiche.
[6] Inclusi casi fatali. La patologia epatica pre-esistente o la co-somministrazione di farmaci epatotossici sono stati considerati fattori confondenti (vedere paragrafo 4.4).
[7] Inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Sono state tollerate dosi orali singole di Tarceva fino a 1000 mg di erlotinib in soggetti sani e fino a 1600 mg in pazienti affetti da cancro. Dosi ripetute di 200 mg due volte al giorno in soggetti sani sono state mal tollerate dopo qualche giorno di somministrazione. Sulla base dei dati di questi studi, è possibile che con dosi superiori a quella raccomandata si verifichino reazioni avverse gravi come diarrea, rash e verosimilmente aumento dell'attività delle aminotransferasi epatiche.

Gestione
Qualora si sospetti un sovradosaggio, si deve sospendere la somministrazione di Tarceva e iniziare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antineoplastico inibitore della protein chinasi, codice ATC: L01XE03

Meccanismo d'azione
Erlotinib è un inibitore della tirosina chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico / recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo I (EGFR, noto anche come HER1). Erlotinib è un potente inibitore della fosforilazione intracellulare di EGFR. L'EGFR viene espresso sulla superficie cellulare delle cellule normali e tumorali. Nei modelli non clinici, l'inibizione della fosfotirosina di EGFR provoca la stasi e/o la morte cellulare.

Le mutazioni di EGFR possono determinare un'attivazione costitutiva delle vie di trasduzione del segnale anti-apoptotico e proliferativo. La potente efficacia di erlotinib nel bloccare la trasduzione del segnale EGFR mediato in questi tumori positivi per la mutazione di EGFR è attribuita allo stretto legame di erlotinib al sito di legame dell'ATP nel dominio chinasico mutato dell'EGFR. A causa del blocco del segnale di trasduzione a valle, la proliferazione delle cellule è arrestata e la morte cellulare è indotta attraverso la via apoptotica intrinseca. Una regressione tumorale è osservata nei modelli murini con espressione marcata di queste mutazioni attivanti dell'EGFR.

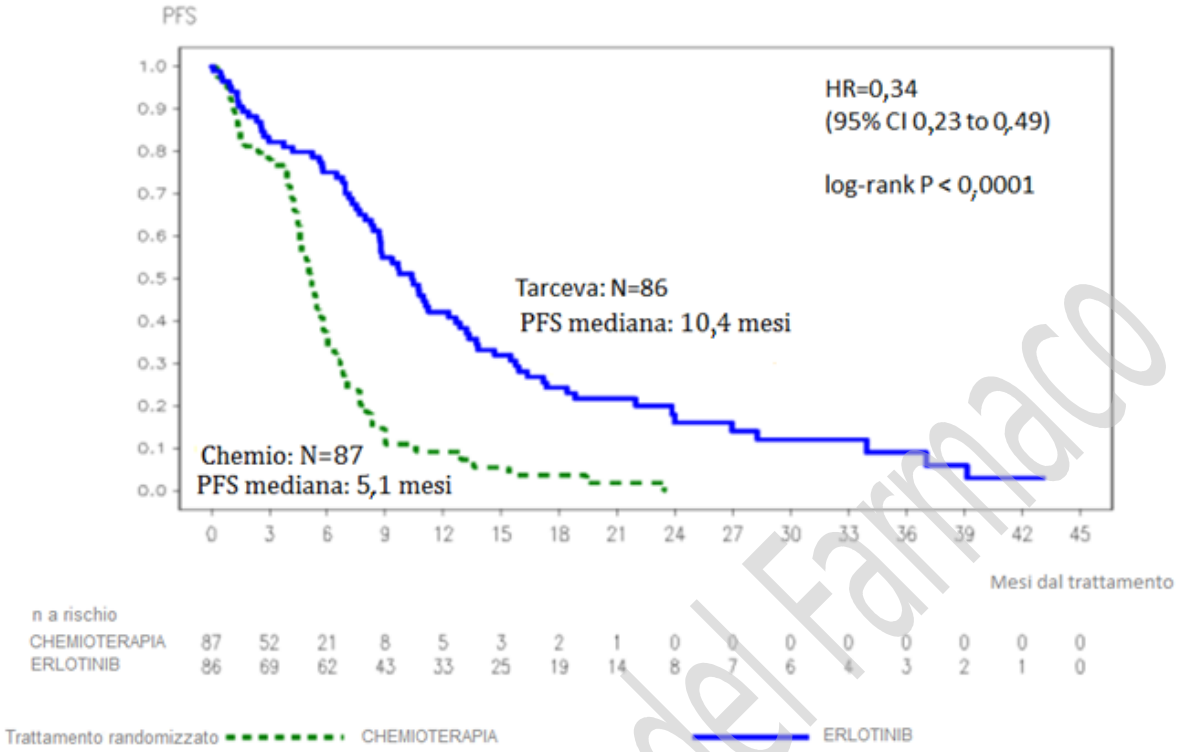
Efficacia clinica

- Terapia di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in pazienti con mutazioni attivanti dell'EGFR (Tarceva somministrato in monoterapia):
L'efficacia di Tarceva in pazienti di prima linea con mutazioni attivanti dell'EGFR nel NSCLC è stata dimostrata in uno studio di fase III randomizzato, in aperto (ML20650, EURTAC). Questo studio è stato condotto in pazienti caucasici con NSCLC metastatico o localmente avanzato (stadio IIIB e IV) che non avevano ricevuto precedentemente chemioterapia o qualsiasi terapia antineoplastica sistemica per la loro malattia e che presentavano mutazioni nel dominio tirosinchinasico dell'EGFR (delezione dell'esone 19 o mutazione dell'esone 21). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere Tarceva 150 mg al giorno o fino a 4 cicli di una doppietta chemioterapica a base di platino.

L'endpoint primario era costituito dalla PFS valutata dallo sperimentatore.
I risultati di efficacia sono riassunti in Tabella 5.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1: curva di Kaplan-Meier per la valutazione PFS nello studio ML20650 (EURTAC) (cut-off Aprile 2012)



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 5: Risultati di efficacia di Tarceva contro chemioterapia nello studio ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	**Chemio-terapia**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**Valore-p**
Analisi ad interim pre-pianificata (35% OS maturity) (n=153) Data di cut-off: Agosto 2010		n=77	n=76		
	Endpoint primario: Sopravvivenza libera da progressione (PFS, mediana in mesi)* Valutazione sperimentatore ** Revisione indipendente **	9,4 10,4	5,2 5,4	0,42 [0,27-0,64] 0,47 [0,27-0,78]	p<0,0001 p=0,003
	Best Overall Response Rate (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Overall Survival (OS) (mesi)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analisi esploratorie (40% OS maturity) (n=173) Data di cut-off: Gennaio 2011		n=86	n=87		
	PFS (mediana in mesi), Valutazione sperimentatore	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Best Overall Response Rate (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mesi)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Aggiornamento analisi (62% OS maturity) (n=173) Data di cut-off: Aprile 2012		n=86	n=87		
	PFS (mediana in mesi)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mesi)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC=risposta completa; RP=risposta parziale.
* E' stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte pari al 58%.
** La percentuale di concordanza globale fra la valutazione della PFS effettuata dallo sperimentatore e quella effettuata dall'IRC è stata del 70%.
*** E' stata osservata un'elevata percentuale di cross-over con l'82% dei pazienti nel braccio chemioterapia che hanno ricevuto una successiva terapia con un inibitore delle tirosino-chinasi associate a EGFR e tutti,eccetto 2 pazienti, sono stati trattati con Tarceva.

<u>- Terapia di mantenimento del NSCLC dopo una prima linea chemioterapica (Tarceva somministrato in monoterapia):</u>

L'efficacia e la sicurezza di Tarceva come terapia di mantenimento dopo una prima linea chemioterapica per il NSCLC sono state investigate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BO18192, SATURN). Questo studio è stato effettuato su 889 pazienti con NSCLC localmente avanzato non andati in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con due agenti, a base di platino. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con 150 mg di Tarceva o con placebo per os una volta al giorno fino a progressione. L'endpoint principale dello studio comprendeva la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in tutti i pazienti. Le caratteristiche demografiche e della malattia all'ingresso erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. I pazienti con ECOG PS>1, comorbidità significative epatiche o renali non sono stati inclusi nello studio.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In questo studio, l'intera popolazione ha mostrato un beneficio per l'end-point primario PFS (HR = 0,71 p <0,0001) e per l'end-point secondario OS (sopravvivenza globale) (HR = 0,81 p = 0,0088). Tuttavia è stato osservato il maggior beneficio in un'analisi esplorativa predefinito nei pazienti con mutazione attivante dell'EGFR (n = 49) dimostrando un considerevole beneficio in PFS (HR = 0,10, 95% CI, 0,04-0,25; p <0,0001) e una sopravvivenza globale HR di 0,83 (95% CI, 0,34-2,02).
Il 67% dei pazienti trattati con placebo nel sottogruppo mutazione dell'EGFR positiva ha ricevuto inibitori EGFR-TKI in seconda linea o linee successive di trattamento.
Lo studio BO25460 (IUNO) è stato condotto in 643 pazienti con NSCLC avanzato senza mutazioni attivanti dell'EGFR (delezione esone 19 o mutazione esone 21 L858R) e che non avevano evidenziato una progressione della malattia dopo quattro cicli di chemioterapia a base di platino.

L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare la sopravvivenza globale della terapia con erlotinib somministrato come prima linea di mantenimento verso erlotinib somministrato al momento della progressione della malattia. Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario. OS di Tarceva in mantenimento non è stata superiore a quella di Tarceva somministrato come trattamento di seconda linea nei pazienti in cui il tumore non presentava una mutazione attivante dell'EGFR attivante (HR = 1,02, 95% CI, 0,85-1,22, p = 0,82). L'endpoint secondario di sopravvivenza libera da progressione (PFS) non ha mostrato differenze tra il Tarceva e placebo in trattamento di mantenimento (HR = 0,94, 95% CI, 0,80-1,11; p = 0,48).

In base ai dati dello studio BO25460 (IUNO), l'uso di Tarceva non è raccomandato come trattamento di mantenimento di prima linea in pazienti senza una mutazione attivante dell'EGFR.

<u>- Trattamento del NSCLC dopo fallimento di almeno una precedente linea chemioterapica (Tarceva somministrato in monoterapia):</u>
L'efficacia e la sicurezza di Tarceva come terapia di seconda/ terza linea sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BR.21), effettuato su 731 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di almeno un regime chemioterapico. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 al trattamento con 150 mg di Tarceva o con placebo per os una volta al giorno. Gli endpoint dello studio comprendevano la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta, la durata della risposta, il tempo al peggioramento della sintomatologia correlata al carcinoma polmonare (tosse, dispnea e dolore) e la sicurezza. L'endpoint principale era la sopravvivenza.

Le caratteristiche demografiche erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Circa due terzi dei pazienti erano maschi, un terzo circa aveva un performance status (PS) ECOG all'ingresso di 2 e il 9 % un PS ECOG all'ingresso di 3. Il 93 % e il 92 % di tutti i pazienti, rispettivamente del gruppo Tarceva e del gruppo placebo, erano stati trattati in precedenza con un regime a base di platino e il 36 % e il 37 % di tutti i pazienti, rispettivamente, erano stati trattati in precedenza con taxani.

Il rapporto di hazard ratio (HR) corretto per i decessi nel gruppo Tarceva rispetto al gruppo placebo è risultato pari a 0,73 (IC al 95 %: 0,60-0,87) (p = 0,001). Il 31,2 % e il 21,5 % dei pazienti, rispettivamente nel gruppo Tarceva e nel gruppo placebo, erano vivi a 12 mesi. La sopravvivenza mediana globale è stata di 6,7 mesi nel gruppo Tarceva (IC al 95 %: 5,5-7,8 mesi) rispetto ai 4,7 mesi nel gruppo placebo (IC al 95 %: 4,1-6,3 mesi).

L'effetto sulla sopravvivenza globale è stato indagato in differenti sottogruppi di pazienti. L'effetto di Tarceva sulla sopravvivenza globale è risultato simile in pazienti con un performance status basale (ECOG) di 2-3 (HR = 0,77, IC al 95% 0,6-1,0) o 0-1 (HR = 0,73, IC al 95% 0,6-0,9), in pazienti di sesso maschile (HR = 0,76, IC al 95% 0,6-0,9) o di sesso femminile (HR = 0,80, IC al 95% 0,6-1,1), in pazienti di età inferiore a 65 anni (HR = 0,75, IC al 95% 0,6-0,9) o in pazienti più anziani (HR = 0,79, IC al 95% 0,6-1,0), in pazienti trattati con un precedente regime (HR = 0,76, IC al 95% 0,6-1,0) o con più di un precedente regime (HR = 0,75, IC al 95% 0,6-1,0), in pazienti caucasici (HR = 0,79, IC al 95% 0,6-1,0) o asiatici (HR = 0,61, IC al 95% 0,4-1,0), in pazienti con adenocarcinoma (HR = 0,71, IC al 95% 0,6-0,9) o carcinoma squamocellulare (HR = 0,67, IC al 95% 0,5-0,9), ma non in pazienti con altri istotipi (HR 1,04, IC al 95% 0,7-1,5), in pazienti con malattia allo stadio IV alla diagnosi (HR = 0,92, IC al 95% 0,7-1,2) o stadio < IV alla diagnosi (HR = 0,65, IC al 95% 0,5-0,8). Pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

che non avevano mai fumato hanno avuto un beneficio molto maggiore da erlotinib (HR relativo alla sopravvivenza = 0,42, IC al 95% 0,28-0,64) se confrontati ai fumatori o agli ex-fumatori (HR = 0,87, IC al 95% 0,71-1,05).

Nel 45 % dei pazienti di cui era noto lo stato di espressione di EGFR, l'hazard ratio è risultato pari a 0,68 (IC al 95% 0,49-0,94) per i pazienti con tumori EGFR-positivi e a 0,93 (IC al 95% 0,63-1,36) per i pazienti con tumori EGFR-negativi (definiti dall'IHC, utilizzando il kit EGFR pharmDx, come EGFR negativi quelli con meno del 10 % di marcatura delle cellule tumorali). Nel rimanente 55 % dei pazienti con stato di espressione di EGFR non noto, l'hazard ratio è risultato pari a 0,77 (IC al 95% 0,61-0,98).

La PFS mediana è stata di 9,7 settimane nel gruppo Tarceva (IC 95 %, 8,4-12,4 settimane) rispetto a 8,0 settimane nel gruppo placebo (IC al 95 %, 7,9-8,1 settimane).

Nel gruppo Tarceva il tasso delle risposte obiettive secondo il RECIST è stato dell'8,9 % (IC al 95 %, 6,4-12,0). I primi 330 pazienti sono stati valutati a livello centrale (tasso delle risposte 6,2 %); 401 pazienti sono stati valutati dallo sperimentatore (tasso delle risposte 11,2 %).
La durata mediana della risposta è stata di 34,3 settimane, con un minimo di 9,7 e un massimo di 57,6+ settimane. Il 44,0 % dei pazienti ha ottenuto una risposta completa, parziale o una stabilizzazione della malattia nel gruppo Tarceva, rispetto al 27,5 % dei pazienti nel gruppo placebo (p = 0,004).

Un vantaggio in termini di sopravvivenza con Tarceva è stato osservato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta tumorale obiettiva (criteri RECIST). Ciò è stato messo in evidenza da un hazard ratio per il decesso di 0,82 (IC al 95 %, 0,68-0,99) tra i pazienti che avevano ottenuto come miglior risposta una stabilizzazione o una progressione della malattia.

Tarceva ha indotto benefici sintomatici prolungando significativamente, rispetto al placebo, il tempo al peggioramento della tosse, della dispnea e del dolore.

<u>- Carcinoma pancreatico (Tarceva somministrato in concomitanza con la gemcitabina nello studio PA.3)</u>:

L'efficacia e la sicurezza di Tarceva in associazione con la gemcitabina come trattamento di prima linea sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato, non resecabile o metastatico.
I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Tarceva o placebo una volta al giorno in modo continuativo e gemcitabina e.v. (1000 mg/m^2, ciclo 1 - giorni 1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43 di un ciclo di 8 settimane; ciclo 2 e cicli successivi - giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 4 settimane [dosaggio e schema approvati per il carcinoma pancreatico, vedere l'RCP della gemcitabina]). Tarceva o il placebo sono stati assunti per via orale una volta al giorno fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile. L'endpoint principale era la sopravvivenza globale.

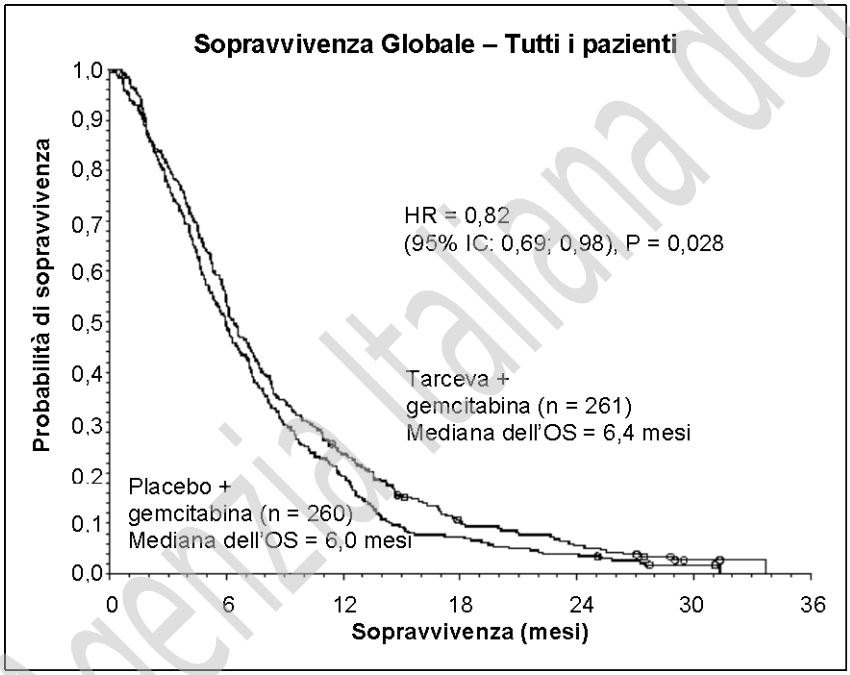
Le caratteristiche demografiche e della malattia dei pazienti all'ingresso erano simili per i 2 gruppi di trattamento, Tarceva 100 mg più gemcitabina o placebo più gemcitabina, fatta eccezione per una percentuale leggermente superiore di donne nel braccio erlotinib/gemcitabina rispetto al braccio placebo/gemcitabina:

Basale	**Tarceva**	**Placebo**
Donne	51%	44%
Performance Status (PS) ECOG = 0 al basale	31%	32%
Performance Status (PS) ECOG = 1 al basale	51%	51%
Performance Status (PS) ECOG = 2 al basale	17%	17%
Malattia metastatica al basale	77%	76%

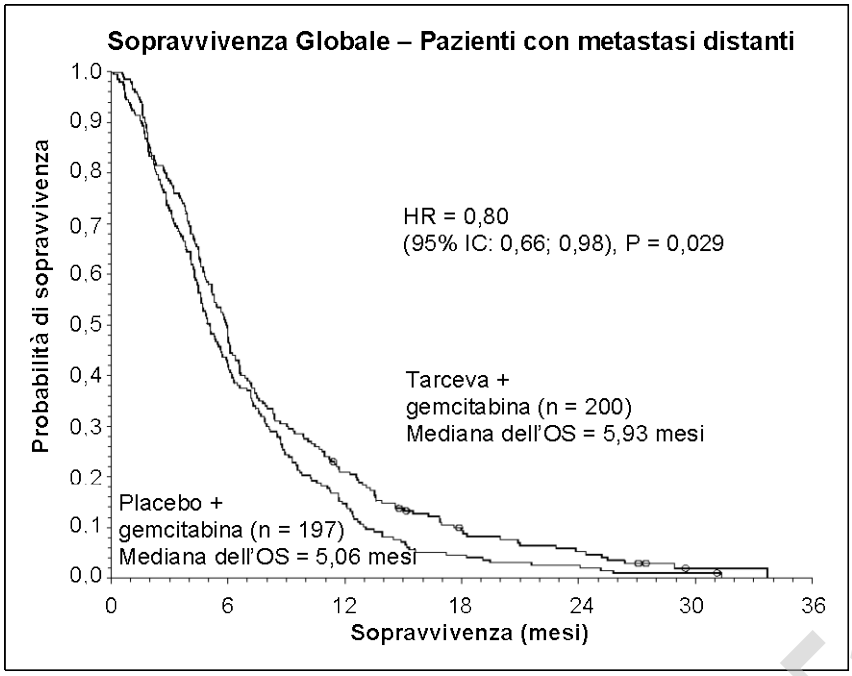
Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La sopravvivenza è stata valutata nella popolazione intent-to-treat sulla base dei dati di sopravvivenza di follow-up. I risultati sono descritti nella tabella seguente (i risultati per i gruppi di pazienti con malattia metastatica e localmente avanzata derivano da un'analisi esploratoria per sottogruppi).

Risultato	**Tarceva (mesi)**	**Placebo (mesi)**	**Δ (mesi)**	**IC di Δ**	**HR**	**IC di HR**	**Valore di P**
Popolazione globale							
Sopravvivenza globale mediana	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Sopravvivenza globale media	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Popolazione con malattia metastatica							
Sopravvivenza globale mediana	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Sopravvivenza globale media	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Popolazione con malattia localmente avanzata							
Sopravvivenza globale mediana	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Sopravvivenza globale media	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



Pazienti con uno stato clinico favorevole al basale (bassa intensità del dolore, buona QdV e buon PS) potrebbero trarre maggiori benefici da Tarceva, come è risultato da un'analisi post-hoc. Il beneficio è derivato soprattutto dalla presenza di un basso livello di intensità del dolore.

In un'analisi post-hoc i pazienti in trattamento con Tarceva che hanno sviluppato un rash cutaneo hanno avuto una sopravvivenza globale più lunga, se confrontati ai pazienti che non hanno sviluppato un rash (OS mediana 7,2 mesi rispetto a 5 mesi, HR: 0,61).
Il 90% dei pazienti in trattamento con Tarceva ha sviluppato un rash entro i primi 44 giorni. Il tempo mediano alla comparsa del rash è stato di 10 giorni.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tarceva in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le indicazioni nel Carcinoma polmonare non a piccole cellule e nel Carcinoma pancreatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: con la somministrazione per via orale i livelli di picco della concentrazione plasmatica di erlotinib si ottengono circa 4 ore dopo l'assunzione per os. Uno studio su volontari sani normali ha fornito un valore stimato della biodisponibilità assoluta pari al 59 %. Il cibo può aumentare l'esposizione dopo una dose orale.

Distribuzione: erlotinib ha un volume di distribuzione apparente medio di 232 l e si distribuisce nel tessuto tumorale umano. In uno studio effettuato su 4 pazienti (3 con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e 1 con carcinoma laringeo), trattati con 150 mg al giorno di Tarceva per os, i campioni ottenuti per escissione chirurgica del tumore al 9° giorno di trattamento hanno mostrato concentrazioni di erlotinib all'interno del tumore mediamente di 1,185 ng/g di tessuto, corrispondenti nel complesso a una media del 63 % (intervallo: 5-161 %) del picco di concentrazione plasmatica osservato allo stato stazionario. I principali metaboliti attivi erano presenti nel tumore a concentrazioni mediamente di 160 ng/g di tessuto, corrispondenti nel complesso a una media del 113 % (intervallo: 88-130 %) del picco di concentrazione plasmatica osservato allo stato stazionario. Il legame con le proteine plasmatiche è all'incirca del 95 %. Erlotinib si lega all'albumina e all'alfa-1 glicoproteina acida (AAG) del siero.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione: nell'uomo erlotinib viene metabolizzato nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in minore misura dal CYP1A2. Il metabolismo extraepatico mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dall'1B1 nel tessuto tumorale fornisce un potenziale contributo alla clearance metabolica di erlotinib.

Sono state identificate tre vie metaboliche principali: 1) la O-demetilazione di una o di entrambe le catene laterali, seguita dall'ossidazione ad acidi carbossilici; 2) l'ossidazione della frazione acetilenica seguita dall'idrolisi ad acido arilcarbossilico; e 3) l'idrossilazione aromatica della frazione fenilacetilenica. I metaboliti principali di erlotinib OSI-420 e OSI-413, prodotti per O-demetilazione di una delle catene laterali, hanno mostrato una potenza simile a erlotinib nelle analisi non-cliniche *in vitro* e nei modelli tumorali *in vivo*. Sono presenti nel plasma a livelli inferiori al 10 % di quelli di erlotinib e mostrano una farmacocinetica simile a erlotinib.

Eliminazione: erlotinib viene escreto principalmente metabolizzato attraverso le feci (>90 %) mentre l'eliminazione renale riguarda solo una piccola parte (circa il 9 %) della quantità somministrata per os. Meno del 2 % della dose somministrata per os viene escreta immodificata. Una analisi farmacocinetica condotta su una popolazione di 591 pazienti trattati con Tarceva in monoterapia mostra una clearance media apparente di 4,47 l/h con una emivita mediana di 36,2 ore. Dunque, si può prevedere che lo stato stazionario della concentrazione plasmatica venga raggiunto in circa 7 o 8 giorni.

Farmacocinetica in speciali popolazioni:

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state osservate correlazioni clinicamente significative tra la clearance apparente prevista e l'età, il peso corporeo, il sesso o l'appartenenza etnica del paziente. I fattori relativi al paziente che hanno mostrato una correlazione con la farmacocinetica di erlotinib sono stati la bilirubinemia totale, l'AAG e l'essere fumatore. All'aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina totale e delle concentrazioni di AAG si è associata una ridotta clearance di erlotinib. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara. Tuttavia, nei fumatori la velocità della clearance di erlotinib è risultata aumentata.
Questo è stato confermato da uno studio di farmacocinetica in soggetti sani non fumatori e fumatori di sigarette, che hanno ricevuto una sola dose orale di erlotinb da 150 mg. La media geometrica di C_{max} è stata di 1056 ng/ml nei non fumatori e di 689 ng/ml nei fumatori con un rapporto medio fra fumatori e non fumatori del 65,2 % (IC al 95 %: 44,3 – 95,9; p = 0,031). La media geometrica di $AUC_{0\text{-}inf}$ è stata di 18726 ng•h/ml nei non fumatori e di 6718 ng•h/ml nei fumatori con un rapporto medio del 35,9 % (IC al 95 %: 23,7 – 54,3; p < 0,0001). La media geometrica di C_{24h} è stata di 288 ng/ml nei non fumatori e di 34,8 ng/ml nei fumatori con un rapporto medio del 12,1 % (IC al 95 %: 4,82 – 30,2; p = 0,0001).

Nello studio pivotal di fase III nel NSCLC, i fumatori hanno raggiunto una concentrazione plasmatica di erlotinib allo stato stazionario di 0,65 µg/ml (n = 16), inferiore di circa 2 volte rispetto agli ex fumatori o ai pazienti che non avevano mai fumato (1,28 µg/ml, n = 108). A questo effetto si è accompagnato un incremento del 24 % della clearance plasmatica apparente di erlotinib. In uno studio di fase I di aumento della dose in pazienti con NSCLC fumatori, le analisi della farmacocinetica allo stato stazionario hanno indicato un incremento dell'esposizione a erlotinib proporzionale alla dose, aumentando la dose di Tarceva da 150 mg alla dose massima tollerata di 300 mg. In questo studio la concentrazione plasmatica allo stato stazionario alla dose di 300 mg nei fumatori è stata di 1,22 µg/ml (n = 17).

Sulla base dei risultati degli studi di farmacocinetica, ai fumatori attuali si deve raccomandare di smettere di fumare mentre assumono Tarceva, perché altrimenti le concentrazioni plasmatiche potrebbero essere ridotte.

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica sulla popolazione, la presenza di un oppiaceo sembra aumentare l'esposizione di circa l'11 %.

È stata condotta una seconda analisi farmacocinetica sulla popolazione, comprensiva dei dati sull'erlotinib relativi a 204 pazienti affetti da carcinoma pancreatico e trattati con erlotinib e

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gemcitabina. Quest'analisi ha dimostrato che le covarianti che incidono sulla clearance dell'erlotinib nei pazienti dello studio sul carcinoma pancreatico sono state molto simili a quelle osservate nell'analisi farmacocinetica precedente relativa alla monoterapia. Non è stato identificato alcun nuovo effetto covariato. La co-somministrazione della gemcitabina non ha avuto alcun effetto sulla clearance plasmatica dell'erlotinib.

Popolazione pediatrica: non sono stati condotti studi specifici su pazienti in età pediatrica

Pazienti anziani: non sono stati condotti studi specifici su pazienti anziani.

Insufficienza epatica*:* la clearance di erlotinib è prevalentemente epatica. In pazienti con tumori solidi e con moderata compromissione della funzione epatica (punteggio di Child-Pugh di 7-9) la media geometrica dell'AUC0-t e la Cmax di erlotinib sono state rispettivamente di 27000 ng•h/ml e 805 ng/ml, mentre sono state di 29300 ng•h/ml e 1090 ng/ml in pazienti con funzione epatica adeguata, compresi quelli con carcinoma epatico primario o metastasi epatiche. Anche se la Cmax è risultata essere inferiore in modo statisticamente significativo in pazienti con insufficienza epatica di grado moderato, questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Non si dispone di dati relativi all'effetto di una disfunzione epatica grave sulla farmacocinetica di erlotinib. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, a un aumento delle concentrazioni sieriche della bilirubina totale si associa un rallentamento della clearance di erlotinib.

Insufficienza renale*:* l'escrezione renale di erlotinib e dei suoi metaboliti non è significativa, dal momento che nelle urine viene escreto meno del 9 % di una singola dose. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state osservate correlazioni clinicamente significative tra la clearance di erlotinib e la clearance della creatinina, ma non vi sono dati disponibili per pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tra gli effetti osservati dopo somministrazione cronica in almeno una specie animale o uno studio, ci sono quelli sulla cornea (atrofia, ulcerazione), sulla cute (degenerazione follicolare e infiammazione, arrossamento e alopecia), sull'ovaio (atrofia), sul fegato (necrosi epatica), sul rene (necrosi papillare renale e dilatazione tubulare) e sul tratto gastrointestinale (ritardato svuotamento gastrico e diarrea). Si sono verificati una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi e un aumento dei globuli bianchi, soprattutto dei neutrofili. Al trattamento si è associato un aumento di ALT, AST e bilirubina. Questi dati sono emersi per esposizioni ben al di sotto di quelle clinicamente rilevanti.

Sulla base del meccanismo d'azione, erlotinib è potenzialmente teratogeno. I dati degli studi di tossicità riproduttiva nel ratto e nel coniglio a dosi vicine alla dose massima tollerata e/o alle dosi tossiche per la madre hanno indicato una tossicità riproduttiva (embriotossicità nel ratto, riassorbimento embrionale e fetotossicità nel coniglio) e dello sviluppo (riduzione dell'accrescimento e della sopravvivenza dei cuccioli nel ratto), ma non hanno evidenziato teratogenicità né compromissione della fertilità. Questi risultati sono stati osservati per esposizioni clinicamente rilevanti.

Gli studi convenzionali di genotossicità su erlotinib hanno dato esito negativo. Studi di cancerogenesi della durata di 2 anni condotti in ratti e topi con erlotinib fino a concentrazioni eccedenti quelle terapeutiche usate nell'uomo (fino a 2 volte e 10 volte superiori, rispettivamente, sulla base della C_{max} e/o AUC) sono risultati negativi.

Nei ratti, dopo irradiazione UV è stata osservata una lieve reazione cutanea fototossica.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato (E470 b)

Rivestimento della compressa:
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ipromellosa (E464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC sigillato con foglio di alluminio contenente 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/311/003

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:19 settembre 2005
Data dell'ultimo rinnovo: 2 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali
http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell' autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Un RMP aggiornato dovrà essere sottomesso entro Marzo 2016.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/01/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco