

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tarceva 25 mg

En filmovertrukken tablet indeholder 25 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Hvide til gullige, runde, bikonvekse tabletter påtrykt 'Tarceva 25' og logo i brunliggult på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

Tarceva er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer med stabil sygdom efter 4 cyklusser med standard platinbaseret første-linje kemoterapibehandling.

Tarceva er også indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime.

Når der ordineres Tarceva, skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse.

Der er ikke påvist nogen gavnlig effekt på overlevelse eller andre kliniske relevante effekter hos patienter med EGFR-negative tumorer (se pkt. 5.1).

Pancreascancer:

Tarceva i kombination med gemcitabin er indiceret til behandling af patienter med metastatisk pancreas-cancer.

Når der ordineres Tarceva ordineres skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos patienter med lokalt fremskreden sygdom er der ikke vist en forlænget overlevelse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tarceva skal administreres under opsyn af en læge med erfaring i anvendelsen af antineoplastiske lægemidler.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

Den anbefalede daglige dosis af Tarceva er 150 mg, som tages mindst en time før eller to timer efter indtagelse af føde.

Pancreas-cancer:

Den anbefalede daglige dosis af Tarceva er 100 mg, som tages mindst én time før eller to timer efter indtagelse af føde, i kombination med gemcitabin (se produktresuméet for gemcitabin for pancreas-cancer indikationen).

Hos patienter, som ikke får udslæt inden for de første 4-8 uger af behandlingen, skal den videre behandling med Tarceva genovervejes (se pkt. 5.1).

Hvis dosisjustering er nødvendig, skal dosis reduceres med 50 mg ad gangen (se pkt. 4.4).

Tarceva findes i styrkerne 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Samtidig anvendelse af CYP3A4-substrater og modulatorer kan kræve justering af dosis (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion: Erlotinib udskilles ved hepatisk metabolisme og biliær udskillelse. Der bør udvises forsigtighed, når Tarceva bliver administreret til patienter med nedsat leverfunktion. Dette bør udvises, selvom eksponeringen af erlotinib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var lignende den, der blev set hos patienter med sufficient leverfunktion. Hvis der opstår alvorlige bivirkninger, bør det overvejes at reducere dosis eller afbryde Tarceva-behandlingen. Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med svær leverdysfunktion (ASAT og ALAT > 5 x ULN). Anvendelse af Tarceva til patienter med svær leverdysfunktion anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion: Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (koncentrationen af serumkreatinin >1,5 gang den øvre referencegrænse). På basis af farmakokinetiske data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Anvendelse af Tarceva til patienter med svær nedsat nyrefunktion anbefales ikke.

Anvendelse til børn: Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter under 18 år. Anvendelse af Tarceva til børn anbefales ikke.

Rygere: Det er vist, at erlotinib-eksponeringen reduceres med 50-60 % ved cigaretrykning. Hos NSCLC-patienter, som er rygere, var den maksimale tolererede dosis af Tarceva 300 mg. Virkning og langtidssikkerheden af en dosis, der er højere end den anbefalede initiale dosis er ikke fastslået hos patienter, der fortsætter med at ryge (se pkt. 4.5 og 5.2). Rygere skal derfor rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib er reduceret hos rygere sammenlignet med ikke-rygere.

4.3 Kontraindikationer

Svær overfølsomhed over for erlotinib eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potente induktorer af CYP3A4 kan nedsætte virkningen af erlotinib, mens potente hæmmere af CYP3A4 kan medføre øget toksicitet. Samtidig behandling med disse stoffer skal undgås (se pkt. 4.5). Rygere skal rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib hos rygere er væsentligt reduceret sammenlignet med ikke-rygere. Graden af reduktion er sandsynligvis klinisk signifikant (se pkt.4.5).

I usædvanlige tilfælde er der rapporteret om interstitiel lungesygdom (ILD)-lignende hændelser, inklusive dødsfald, hos patienter, som modtog Tarceva som behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), pancreas-cancer eller andre fremskredne solide tumorer. I det pivotale studie BR.21 ved NSCLC var hyppigheden af ILD-lignende hændelser (0,8 %) den samme i både placebo- og Tarceva-gruppen. I pancreas-cancerstudiet (kombination med gemcitabin) var incidensen af ILD-lignende hændelser 2,5 % i gruppen med Tarceva plus gemcitabin *versus* 0,4 % i gruppen behandlet med placebo plus gemcitabin. Den samlede hyppighed hos Tarceva-behandlede patienter fra alle studier (inklusive ukontrollerede studier og studier med samtidig kemoterapi) er ca. 0,6 % sammenlignet med 0,2 % hos patienter i placebo-behandling. De rapporterede diagnoser hos patienter med mistanke om ILD-lignende hændelser omfattede pneumonitis, strålepneumonitis, allergisk

pneumonitis, interstitiel pneumoni, interstitiel lungesygd, oblitterativ bronkiolitis, pulmonal fibrose, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis og lungeinfiltrater. Symptomerne opstod få dage til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Tarceva. Konfunderende eller medvirkende faktorer som f.eks. samtidig eller tidligere kemoterapi, tidligere stråleterapi, præ-eksisterende parenkymatisk lungesygd, metastatisk lungesygd eller lungeinfektioner var hyppige.

Afhængig af den diagnostiske evaluering skal behandling med Tarceva stoppes hos patienter, som udvikler akutte nye og/eller progredierende, uforklarlige lungesyg, som f.eks. dyspnø, hoste og feber. Patienter, der bliver behandlet samtidig med erlotinib og gemcitabin, bør kontrolleres omhyggeligt for risikoen for udvikling af ILN-lignende toksicitet. Hvis diagnosen ILN stilles, skal Tarceva seponeres, og passende behandling om nødvendigt initieres (se pkt. 4.8).

Diarré er forekommet hos ca. 50 % af patienterne, der modtager Tarceva, og moderat eller svær diarré bør behandles med f.eks. loperamid. I nogle tilfælde kan det blive nødvendigt at reducere dosis. I de kliniske studier blev dosis reduceret med 50 mg ad gangen. Reduktion af dosis med 25 mg ad gangen er ikke undersøgt. Hvis der kommer svær eller persistent diarré, kvalme, anoreksi eller opkastning, ledsaget af dehydrering, skal behandlingen med Tarceva stoppes, og dehydreringen skal behandles på passende måde (se pkt. 4.8). Hypokaliæmi og nyreinsufficiens (herunder fatale tilfælde) er sjældent rapporteret. Nogle tilfælde var sekundære til svær dehydrering på grund af diarré, opkastning og/eller appetitløshed mens andre tilfælde opstod i forbindelse med konkomitant kemoterapi. I sværere og mere vedvarende tilfælde af diarré, eller tilfælde, der fører til dehydrering, specielt hos grupper af patienter med forværede risikofaktorer (samtidig medicinering, symptomer eller sygdomme eller andre prædisponerede tilstande herunder høj alder) skal behandlingen med Tarceva afbrydes. Passende foranstaltninger bør initieres for intensivt at rehydrere patienterne intravenøst. Desuden skal nyrefunktionen og serumelektrolytter herunder kalium kontrolleres hos patienter med risiko for dehydrering.

Sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder fatale) er blevet rapporteret under anvendelsen af Tarceva. Konfunderende faktorer har indbefattet tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotiske lægemidler. Hos disse patienter bør det derfor overvejes at teste leverfunktionen periodisk. Administrationen af Tarceva bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen (se pkt. 4.8). Tarceva anbefales ikke til patienter med svær leverdysfunktion.

Patienter, som får Tarceva, har en øget risiko for udvikling af gastrointestinal perforation, hvilket blev observeret med en frekvens som "ikke almindelig". Patienter, som samtidig får anti-angiogenetiske lægemidler, kortikosteroider, NSAID og /eller taxanbaseret kemoterapi, eller som tidligere har haft mavesår eller divertikelsygdom, har en forøget risiko. Tarceva skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler gastrointestinal perforation (se pkt. 4.8).

Tilfælde af bulløs, blærefyldt og eksfoliativ hud er set, inklusive meget sjældne tilfælde, angiveligt af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var fatal (se pkt 4.8). Behandling med Tarceva skal pauseres eller seponeres, hvis patienten får alvorlig bulløs, blærefyldt eller eksfoliativ hud.

Meget sjældne tilfælde af corneaperforation eller -ulceration er rapporteret ved brug af Tarceva. Andre øjensygdomme, inklusiv abnorm vækst af øjenvipper, keratoconjunctivitis sicca eller keratitis er set i forbindelse med behandling med Tarceva. Dette er også risikofaktorer for corneaperforation eller -ulceration. Behandling med Tarceva skal pauseres eller seponeres, hvis patienterne får akutte eller forværring af øjensygdomme, såsom smerter i øjet (se pkt. 4.8).

Tabletterne indeholder lactose og må ikke gives til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-galactosemalabsorption.

Erlotinibs opløselighed reduceres ved en pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, som eksempelvis protonpump hæmmere, H₂-antagonister og antacida, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Når Tarceva administreres samtidig med

disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstabet. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør undgås. Virkningen af samtidig administration af erlotinib med H₂-antagonister kendes ikke; men det er sandsynligt, at biotilgængeligheden vil være mindsket. Disse kombinationer bør derfor undgås (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Erlotinib er en potent hæmmer af CYP1A1 og en moderat hæmmer af CYP3A4 og CYP2C8 samt en stærk hæmmer af glukoronideringen af UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiske relevans af den stærke hæmning af CYP1A1 kendes ikke på grund af en meget begrænset ekspression af CYP1A1 i humant væv.

Når erlotinib blev administreret samtidig med ciprofloxacin, som er en moderat CYP1A2-hæmmer, blev erlotinibeksponeringen [AUC] øget signifikant med 39 %, mens der ikke blev observeret signifikant ændring i C_{max} . Ligeledes blev den aktive metabolits eksponering øget med 60 % og 48 % for henholdsvis AUC og C_{max} . Den kliniske betydning af denne stigning er ikke blevet fastslået. Der skal udvises forsigtighed, når ciprofloxacin eller potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin) kombineres med erlotinib. Hvis der observeres uønskede hændelser, der er relateret til erlotinib, kan erlotinibdosis reduceres.

Forbehandling eller samtidig administration af Tarceva ændrede ikke clearance af de prototypiske CYP3A4-substrater, midazolam og erythromycin, men nedsatte tilsyneladende den orale biotilgængelighed af midazolam med op til 24 %. I et andet klinisk studie blev det vist, at erlotinib ikke påvirkede farmakokinetikken af det samtidigt administrerede CYP3A4/2C8-substrat paclitaxel. Signifikante interaktioner ved clearance af andre CYP3A4-substrater er derfor usandsynlig.

Hæmningen af glukoronideringen kan forårsage interaktioner med lægemidler, som er substrater for UGT1A1, og som kun elimineres via denne udskillelsesvej. Patienter med lavt ekspressionsniveau af UGT1A1 eller med genetiske glukoronidiseringssygdomme (f.eks. Gilberts sygdom) kan have forhøjede serumkoncentrationer af bilirubin og skal behandles med forsigtighed.

Erlotinib metaboliseres i leveren ved hjælp af de humane, hepatiske cytokromer, primært CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme ved hjælp af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af CYP1B1 i tumurvæv bidrager også potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib. Der kan forekomme potentielle interaktioner med aktive stoffer, som metaboliseres af eller er hæmmere eller induktorer af disse enzymer.

Potente hæmmere af CYP3A4-aktivitet nedsætter metabolismen af erlotinib og øger plasmakoncentrationerne af erlotinib. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og ketoconazol (200 mg oralt to gange daglig i 5 dage), en potent CYP3A4-hæmmer, en øgning af erlotinib-eksponeringen (86 % af AUC og 69 % af C_{max}). Der skal derfor iagttages forsigtighed, når erlotinib kombineres med en potent CYP3A4-hæmmer, f.eks. med antimykotika af azol-gruppen (dvs. ketoconazol, itraconazol og voriconazol), proteasehæmmere, erytromycin eller claritromycin. Om nødvendigt skal dosis af erlotinib reduceres, specielt hvis der observeres toksicitet.

Potente induktorer af CYP3A4 aktivitet øger metabolismen af erlotinib og nedsætter plasmakoncentrationen af erlotinib signifikant. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og rifampicin (600 mg oralt én gang daglig i 7 dage), en potent CYP3A4 induktor, en reduktion på 69 % af den mediane erlotinib AUC. Samtidig administration af rifampicin med en enkelt 450 mg Tarceva-dosis medførte en middel erlotinib-eksponering (AUC) på 57,5 % af den eksponering, der blev opnået efter en enkelt 150 mg Tarceva-dosis uden behandling med rifampicin. Samtidig administration af Tarceva med induktorer af CYP3A4 bør derfor undgås. For patienter, som behøver samtidig behandling med Tarceva og en potent CYP3A4-induktor, som f.eks. rifampicin, bør

det overvejes at hæve dosis til 300 mg, med tæt monitorering af patienterne (herunder nyre- og leverfunktionen samt serumelektrolytter). Hvis det bliver tolereret godt i mere end 2 uger, kan det overvejes at hæve dosis yderligere til 450 mg under fortsat tæt kontrol. Nedsat eksponering kan også forekomme med andre induktorer f.eks. phenytoin, carbamazepin, barbiturater eller prikbladet perikon (*hypericum perforatum*). Der skal iagttages forsigtighed, når disse aktive stoffer kombineres med erlotinib. Om muligt bør der overvejes andre behandlinger uden kraftig CYP3A4 inducerende aktivitet.

I kliniske studier er der rapporteret om stigninger i International Normalized Ratio (INR) og blødninger, inklusive gastrointestinal blødning, hvoraf nogle har været i forbindelse med administration af warfarin (se pkt. 4.8) og nogle med samtidig administration af NSAIDs. Patienter, som tager warfarin eller andre coumarinderivater af antikoagulantia, skal kontrolleres regelmæssigt for ændringer i protrombintid eller INR.

Resultaterne fra et farmakokinetisk interaktionsstudie indikerede efter 24 timer en signifikant reduktion af AUC_{inf} , C_{max} samt plasmakoncentration på henholdsvis 2,8; 1,5 og 9 gange efter administration af Tarceva hos rygere sammenlignet med ikke-rygere (se pkt. 5.2). Patienter, som stadig ryger, skal derfor opfordres til at stoppe med at ryge så tidligt så muligt inden behandlingen med Tarceva initieres, idet plasmakoncentrationerne ellers reduceres. Den kliniske effekt af denne nedsatte eksponering er ikke formelt blevet vurderet, men den er sandsynligvis klinisk signifikant.

Erlotinib er substrat for P-glycoprotein lægemiddeltransportøren. Samtidig administration af P-glycoproteinhæmmere, f.eks. cyclosporin og verapamil kan medføre ændret distribution og/eller ændret elimination af erlotinib. Konsekvenserne af denne interaktion for f.eks. CNS-toksicitet kendes ikke. Der skal iagttages forsigtighed i sådanne situationer.

Erlotinibs opløselighed reduceres ved en pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Samtidig administration af erlotinib med omeprazol, som er en syrepumpehæmmer, nedsætter erlotinib-eksponering [AUC] og maksimumkoncentrationen [C_{max}] med henholdsvis 46 % og 61 %. Der var ingen ændring i T_{max} eller halveringstiden. Samtidig administration af Tarceva med 300 mg ranitidin, en H₂-receptor-antagonist, nedsatte erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] med henholdsvis 33 % og 54 %. Når Tarceva administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstab. Hvis Tarceva derimod blev administreret forskudt enten 2 timer før eller 10 timer efter 150 mg ranitidin 2 gange daglig, blev erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne (C_{max}) kun reduceret med henholdsvis 15 % og 17 %. Virkningen af antacida på absorptionen af erlotinib er ikke undersøgt, men absorptionen kan nedsættes, hvilket medfører lavere plasmakoncentrationer. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør derfor undgås. Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis. Hvis det overvejes at give ranitidin, bør det administreres forskudt; dvs. Tarceva skal administreres mindst 2 timer før eller 10 timer efter ranitidindosering.

I et fase 1b-studie var der ingen signifikant virkning af gemcitabin på erlotinibs farmakokinetik og heller ingen signifikant virkning af erlotinib på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib øger koncentrationen af platin. I et klinisk studie førte samtidig anvendelse af erlotinib med carboplatin og paclitaxel til en øget total platinum AUC_{0-48} på 10,6 %. Selvom det er statistisk signifikant, bliver størrelsen af denne forskel ikke betragtet som klinisk relevant. I klinisk praksis kan der være andre co-faktorer, der medfører en øget eksponering for carboplatin, så som nyreinsufficiens. Der var ingen signifikante virkninger af carboplatin eller paclitaxel på erlotinibs farmakokinetik.

Capecitabin kan øge koncentrationen af erlotinib. Ved administration af erlotinib i kombination med capecitabin er der set en statistisk signifikant stigning i erlotinib AUC og en mindre stigning i C_{max} sammenlignet med de værdier, der blev observeret i et andet studie, hvor erlotinib blev administreret som enkeltstof. Der var ingen signifikant virkning af erlotinib på capecitabins farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ingen studier om anvendelsen af erlotinib hos gravide kvinder. I dyreforsøg er der vist nogen reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt. Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at undgå graviditet, mens de tager Tarceva. Der skal anvendes effektiv antikonception under behandlingen og i mindst 2 uger efter behandlingens afslutning. Behandlingen bør kun fortsættes hos gravide, hvis fordelen for moderen opvejer risikoen for fostret.

Det vides ikke, om erlotinib udskilles i modermælk. På grund af den potentielle fare for fostret, skal mødre rådes til ikke at amme, mens de tager Tarceva.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Erlotinib er dog ikke forbundet med påvirkning af mentale funktioner.

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungecancer (administration af Tarceva som monoterapi):

I et randomiseret dobbeltblindet studie (BR.21: Administration af Tarceva som anden-linje behandling), var udslæt (75 %) og diarré (54 %) de hyppigst rapporterede bivirkninger. De fleste var af grad 1/2, og intervention var ikke nødvendig. Udslæt og diarré af grad 3/4 forekom hos hhv. 9 % og 6 % af de Tarceva-behandlede patienter, og hver af dem medførte afbrydelse af behandlingen hos 1 % af patienterne. Udslæt og diarré nødvendiggjorde reduktion af dosis hos hhv. 6 % og 1 % af patienterne. I studie BR.21 var den mediane tid indtil starten af udslæt 8 dage og den mediane tid indtil starten af diarré 12 dage.

Som regel forekommer udslæt som milde eller moderate erytematøse eller papulopustuløse udslæt, som kan forekomme eller forværres på solesponerede områder. For patienter, som udsættes for sollys, vil brug af beskyttende påklædning og/eller solbeskyttelsescreme (fx mineralholdig) være tilrådelig.

De bivirkninger, som i det pivotale studie BR.21 optrådte hyppigere (≥ 3 %) hos Tarceva-behandlede patienter end hos patienter, som fik placebo, og som optrådte hos mindst 10 % af patienterne i Tarceva-gruppen, er sammenfattet i henhold til National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade i tabel 1.

Tabel 1: Meget almindelige bivirkninger i studie BR.21

NCI-CTC grad	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA termer	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
<i>Øjne</i>						
Konjunktivitis	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC grad	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA termer	%	%	%	%	%	%
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Dyspnø	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0
<i>Mave-tarmkanalen</i>						
Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Opkastning	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Mavesmerter	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Tør hud	12	0	0	4	0	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>						
Træthed	52	14	4	45	16	4

* Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis.

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

*** Udslæt herunder dermatitis acneiformis.

Ingen nye sikkerhedstegn blev identificeret i et andet dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III studie BO18192 (SATURN), hvor Tarceva blev administreret som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi. SATURN blev gennemført med 889 patienter med fremskreden, recidiverende eller metastatisk NSCLC som opfølgning på første-linje standard platinbaseret kemoterapi.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med Tarceva i studie BO18192, var udslæt og diarré (henholdsvis 49 % og 20 % for alle sværhedsgrader). De fleste var af sværhedsgrad 1/2 og var håndterbare uden indgreb. Udslæt og diarré af sværhedsgrad 3 opstod hos henholdsvis 6 % og 2 % af patienterne. Der blev ikke observeret udslæt og diarré af sværhedsgrad 4. Udslæt og diarré medførte seponering af Tarceva hos henholdsvis 1 % og < 1 % af patienterne. Dosisjustering (afbrydelse eller reduktion) på grund af udslæt eller diarré var nødvendig hos henholdsvis 8,3 % og 3 % af patienterne.

Pancreas-cancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin):

De mest almindelige bivirkninger hos patienter med pancreas-cancer, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin i det pivotale studie PA.3, var træthed, udslæt og diarré. I gruppen, som fik Tarceva plus gemcitabin, blev der rapporteret om udslæt og diarré af grad 3/4 hos 5 % af patienterne. Den mediane tid til starten af udslæt og diarré var hhv. 10 og 15 dage. Både udslæt og diarré medførte dosisreduktion hos 2 % af patienterne og afbrydelse af studiet hos op til 1 % af patienterne, som fik Tarceva plus gemcitabin.

Bivirkninger, som i det pivotale studie PA.3 optrådte hyppigere ($\geq 3\%$) hos patienter behandlet med Tarceva 100 mg plus gemcitabin end hos patienter behandlet med placebo plus gemcitabin, og som optrådte hos mindst 10 % af patienterne i gruppen, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin, er sammenfattet i tabel 2 i henhold til National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabel 2: Meget almindelige bivirkninger i studie PA.3 (100 mg gruppen)

NCI-CTC Grad	Erlotinib N=259			Placebo N = 256		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA termer	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Vægttab	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykkiske forstyrrelser</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervesystemet</i>						
Hovedpine	15	<1	0	10	0	0
Neuropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Hoste	16	0	0	11	0	0
<i>Mave-tarmkanalen</i>						
Diarré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt***	69	5	0	30	1	0
Alopeci	14	0	0	11	0	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>						
Pyreksi	36	3	0	30	4	0
Træthed	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

*Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis.

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

***Udslæt herunder dermatitis acneiform.

Andre observationer:

Sikkerhedsevalueringen af Tarceva er baseret på data fra mere end 1.200 patienter, der blev behandlet med mindst en dosis Tarceva på 150 mg som monoterapi, og fra mere end 300 patienter, som fik Tarceva 100 eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Følgende betegnelser anvendes for at graduere bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); ikke almindelig (>1/1.000, <1/100); sjældn (>1/10.000, <1/1.000); meget sjældn (<1/10.000), herunder enkeltstående indberetninger.

Følgende bivirkninger er blevet observeret hos patienter, som fik Tarceva som enkeltstof og hos patienter, som fik Tarceva samtidig med kemoterapi. Meget almindeligt forekommende bivirkninger fremgår af tabel 1 og 2, mens bivirkninger med anden hyppighed er sammenfattet herunder:

Mave-tarmkanalen:

Almindelig: Gastrointestinal blødning. I kliniske studier har nogle tilfælde været forbundet med samtidig administration af warfarin (se pkt. 4.5) og nogle gange med samtidig administration af NSAIDs.

Ikke almindelig: Gastrointestinale perforationer.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Alopeci.

Almindelig (i PA.3): Tør hud.

Almindelig: Panaritium.

Ikke almindelig: Hirsutisme, øjenbrynforandringer og skrøbelige og løse negle.

Ikke almindelig: Milde hudreaktioner såsom hyperpigmentering.

Meget sjælden: Mulige tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var fatal.

Lever og galdeveje:

Meget almindelig (i PA.3)

Almindelig (i BR.21): Abnorme leverfunktionstests (inklusive øget alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin). Stigningerne var normalt af let eller moderat sværhedsgrad, forbigående eller forbundet med levermetastaser.

Sjælden: Der er rapporteret om sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder fatale) under anvendelsen af Tarceva. De konfunderende faktorer har indbefattet tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotiske lægemidler (se pkt. 4.4).

Øjne:

Almindelig: Keratitis.

Almindelig: Conjunctivitis i studie PA.3.

Ikke almindelig: Ændringer i øjenvipperne (herunder indadgroende øjenvipper, forøget vækst og fortykkelse af øjenvipper).

Meget sjælden: Corneaulcerationer og -perforationer.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Almindelig: Epistaxis.

Ikke almindelig: Alvorlig interstitiel lungesygdom (ILD), inklusive dødsfald, hos patienter, som fik Tarceva som behandling af NSCLC eller andre fremskredne solide tumorer (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Orale enkeltdoser af Tarceva på op til 1000 mg erlotinib til raske frivillige og op til 1600 mg til cancerpatienter er blevet tolereret. Gentagne doser á 200 mg to gange daglig blev tolereret dårligt af raske frivillige efter kun få dages administration. På basis af data fra disse studier kan der forekomme svære, uønskede hændelser som f.eks. diarré, udslæt og muligvis øget aktivitet af leveraminotransferaser i doser over den anbefalede dosis. Hvis der er mistanke om overdosering, skal Tarceva seponeres, og symptomatisk behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk stof, ATC-kode: L01XE03

Erlotinib er en epidermal vækstfaktorreceptor/human epidermal vækstfaktorreceptor type 1 (EGFR også kendt som HER1) tyrosinkinase-hæmmer. Erlotinib hæmmer effektivt den intracellulære phosphorylering af EGFR. EGFR udtrykkes på celleoverfladen af normale celler og cancerceller. I ikke-kliniske modeller medfører hæmning af EGFR phosphotyrosin cellestase og/eller celledød.

Ikke-småcellet lungecancer (administration af Tarceva som monoterapi):

Vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi:

Virkingen og sikkerheden af Tarceva som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi for NSCLC blev demonstreret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BO18192, SATURN). Dette studie blev gennemført med 889 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som ikke progredierede efter 4 cyklusser platinbaseret dublet kemoterapi. Patienterne blev randomiserede i forholdet 1:1 til behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt én gang dagligt indtil sygdomsprogression. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) hos alle patienter og hos patienter med en EGFR IHC positiv tumor. Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika ved basislinje var afbalancerede mellem de to behandlingsarme. Patienter med ECOG Performance Status >1 eller signifikant lever- eller nyre-co-morbiditet blev ikke inkluderet i studiet.

Resultater - ITT populationen:

Den primære PFS-analyse hos alle patienter (n = 889) viste en PFS hazard ratio (HR) på 0,71 (95 % konfidensinterval: 0,62 til 0,82; p < 0,0001) hos Tarcevagrupperen i forhold til placebogruppen. Den gennemsnitlige PFS var 22,4 uger i Tarcevagrupperen sammenlignet med 16,0 uger i placebogruppen. PFS-resultater blev bekræftet ved en uafhængig gennemgang af scanningerne. Data for livskvalitet antydede ikke en skadelig virkning af erlotinib sammenlignet med placebo.

En PFS-HR på 0,69 (95 % konfidensinterval: 0,58 til 0,82; p < 0,0001) blev observeret hos den co-primære patientpopulation med EGFR IHC positive tumorer (n = 621). Den gennemsnitlige PFS var 22,8 uger i Tarcevagrupperen (interval fra 0,1 til 78,9 uger) sammenlignet med 16,2 uger i placebogruppen (interval fra 0,1 til 88,1 uger). PFS-andelen ved 6 måneder var henholdsvis 27 % og 16% for Tarceva og placebo.

Med hensyn til det sekundære endepunkt for total overlevelse var HR 0,81 (95 % konfidensinterval: 0,70 til 0,95; p = 0,0088). Den mediane totale overlevelse var 12,0 måneder i Tarcevagrupperen *versus* 11,0 måneder i placebogruppen.

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer havde den største fordel (n = 49, PFS-HR = 0,10, 95 % konfidensinterval: 0,04 til 0,25, p < 0,0001). Hos patienter med EGFR-vildtype-tumorer (n = 388) var PFS-HR 0,78 (95 % konfidensinterval: 0,63 til 0,96; p = 0,0185), og HR for den totale overlevelse var 0,77 (95 % konfidensinterval: 0,61 til 0,97; p = 0,0243).

- Patienter med stabil sygdom efter kemoterapi:

Patienter med stabil sygdom (SD) (n = 487) havde en PFS-HR på 0,68 (95 % konfidensinterval: 0,56 til 0,83; p < 0,0001; median 12,1 uger i Tarcevagrupperen og 11,3 uger i placebogruppen) og en samlet overlevelses-HR på 0,72 (95 % konfidensinterval: 0,59 til 0,89; p = 0,0019; median 11,9 måneder i Tarcevagrupperen og 9,6 måneder i placebogruppen).

Effekten på samlet overlevelse blev undersøgt på tværs af forskellige subgrupper af patienter, som havde stabil sygdom og fik Tarceva. Der blev ikke vist større kvalitative forskelle mellem patienter med planocellulært karcinom (HR = 0,67, 95 % konfidensinterval: 0,48 til 0,92) og ikke-planocellulært karcinom (HR = 0,76, 95 % konfidensinterval: 0,59 til 1,00) og mellem patienter med EGFR-aktiverende mutationer (HR = 0,48, 95 % konfidensinterval: 0,14 til 1,62) og uden EGFR-aktiverende mutationer (HR = 0,65, 95 % konfidensinterval: 0,48 til 0,87).

Behandling efter svigt af mindst et tidligere kemoterapibehandlingsregime:

Virkning og sikkerhed af Tarceva som anden- og tredje-linje behandling blev dokumenteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BR.21) hos 731 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter behandlingssvigt af mindst et kemoterapiregime. Patienterne blev randomiserede i forholdet 2:1 til behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt én gang daglig. Studiets endepunkter omfattede samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse (PFS), responsrate, varighed af respons, tid indtil forværring af lungecancerrelaterede symptomer (hoste, dyspnø og smerter), og sikkerhed. Det primære endepunkt var overlevelse.

De demografiske karakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Ca. to tredjedele af patienterne var mænd og ca. en tredjedel havde en baseline ECOG performance status (PS) på 2 og 9 % havde en baseline ECOG PS på 3. Henholdsvis 93 % og 92 % af alle patienter i Tarceva- og placebogrupperne havde tidligere fået et platin-indeholdende regime, og hhv. 36 % og 37 % af alle patienter havde tidligere fået taxan-terapi.

Den justerede hazard ratio (HR) for død i Tarceva-gruppen i forhold til placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensinterval; 0,60 til 0,87) ($p = 0,001$). Efter 12 måneder var hhv. 31,2 % og 21,5 % i live i Tarceva- og placebogruppen. Den mediane overlevelse var 6,7 måneder i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval: 5,5 til 7,8 måneder) sammenlignet med 4,7 måneder i placebogruppen (95 % konfidensinterval: 4,1 til 6,3 måneder).

Virkingen på samlet overlevelse blev undersøgt i forskellige patientundergrupper. Virkingen af Tarceva på samlet overlevelse var sammenlignelig hos patienter med baseline performance status (ECOG) på 2-3 (HR = 0,77; konfidensinterval 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73; konfidensinterval 0,6-0,9), mandlige patienter (HR = 0,76; konfidensinterval 0,6-0,9) eller kvindelige patienter (HR = 0,80; konfidensinterval 0,6-1,1), patienter < 65 år (HR = 0,75; konfidensinterval 0,6-0,9) eller ældre patienter (HR = 0,79; konfidensinterval 0,6-1,0), patienter med ét tidligere regime (HR = 0,76; konfidensinterval 0,6-1,0) eller mere end ét tidligere regime (HR = 0,75; konfidensinterval 0,6-1,0), kaukasiere (HR = 0,79; konfidensinterval 0,6-1,0) eller asiatiske patienter (HR = 0,61; konfidensinterval 0,4-1,0), patienter med adenokarcinom (HR = 0,71; konfidensinterval 0,6-0,9) eller planocellulært karcinom (HR = 0,67; konfidensinterval 0,5-0,9), men ikke hos patienter med anden histologi (HR 1,04; konfidensinterval 0,7-1,5), patienter med stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,92; konfidensinterval 0,7-1,2) eller < stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,65; konfidensinterval 0,5-0,8). Patienter, der aldrig har røget havde en større effekt af erlotinib (overlevelse HR = 0,42; konfidensinterval 0,28-0,64) sammenlignet med rygere eller ex-rygere (HR = 0,87; konfidensinterval 0,71-1,05).

EGFR-ekspressionen er kendt hos 45 % af patienterne. Hazard ratio for patienter med EGFR-positive tumorer var 0,68 (konfidensinterval 0,49-0,94) og 0,93 (konfidensinterval (0,63-1,36) for patienter med EGFR-negative tumorer (defineret ved IHC under anvendelse af EGFR pharmDx kit og definerende EGFR-negativ som farvning af mindre end 10 % af tumorcellerne). Hos de resterende 55 % af patienterne med ukendt EGFR-ekspressionsstatus var hazard ratio 0,77 (konfidensinterval 0,61-0,98).

Den mediane PFS var 9,7 uger i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval; 8,4 til 12,4 uger) sammenlignet med 8,0 uger i placebo-gruppen (95 % konfidensinterval; 7,9 til 8,1 uger).

Den objektive responsrate iht. RECIST var 8,9 % i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval; 6,4 til 12,0 %). De første 330 patienter blev vurderet centralt (responsrate 6,2 %); 401 patienter blev vurderet af investigator (responsrate 11,2 %).

Den mediane responsvarighed var 34,3 uger, spændvidde: 9,7 til 57,6+ uger. Andelen af patienter, som oplevede komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom var hhv. 44,0 % og 27,5 % i Tarceva- og placebo-gruppen ($p = 0,004$).

Der blev også set en forøget overlevelse af Tarceva hos patienter, som ikke opnåede et objektivt tumorrespons (iht. RECIST). Evidensen herfor var en hazard ratio for død på 0,82 (95 % konfidensinterval; 0,68 til 0,99) hos patienter, hvis bedste respons var stabil eller progredierende sygdom.

Sammenlignet med placebo medførte Tarceva symptombedring ved signifikant at forlænge tiden indtil forværring af hoste, dyspnø og smerter.

Pancreas-cancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin i studie PA.3):

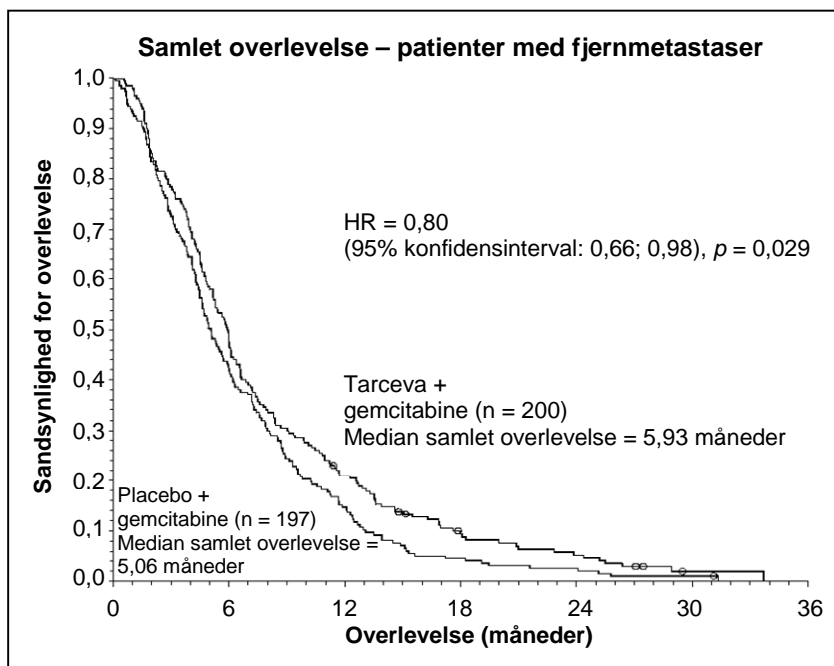
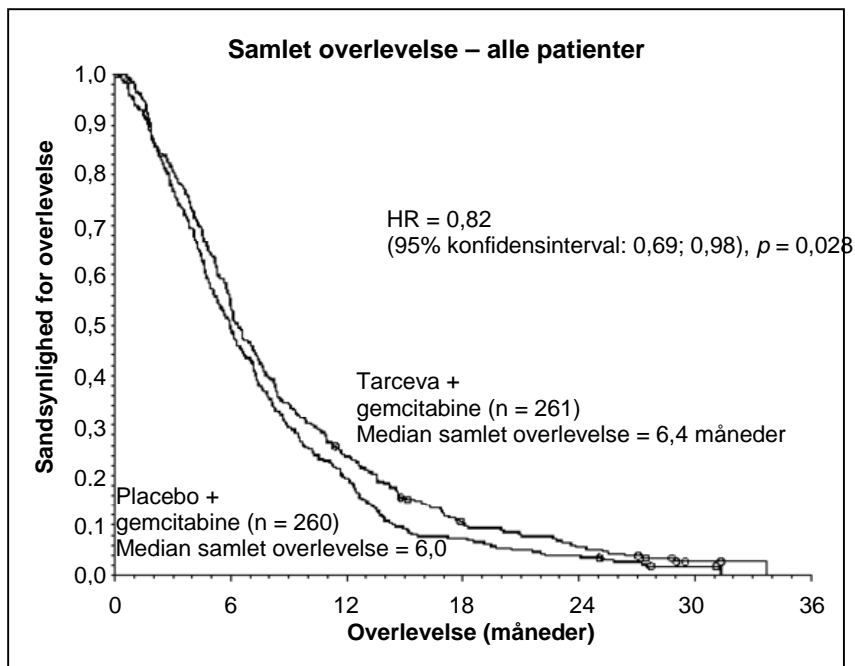
Effekt og sikkerhed af Tarceva i kombination med gemcitabin som 1. linje behandling blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastaserende pancreas-cancer. Patienterne blev randomiseret til kontinuerlig behandling med enten Tarceva eller placebo én gang daglig plus gemcitabin i.v. (1000 mg/m², serie 1 på dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 i en 8 ugers serie; serie 2 og efterfølgende serier på dag 1, 8 og 15 i en 4 ugers serie [vedr. godkendt dosis og doseringsskema for pancreas-cancer se produktresuméet for gemcitabin]). Tarceva eller placebo blev taget oralt én gang daglig indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var samlet overlevelse.

Bortset fra at der var lidt flere kvinder i erlotinib/gemcitabin-armen end i placebo/gemcitabin-armen var demografi og sygdoms karakteristika ved baseline ens for de to behandlingsgrupper, 100 mg Tarceva plus gemcitabin og placebo plus gemcitabin:

Baseline	Tarceva	Placebo
Kvinder	51 %	44 %
ECOG performance status (PS)= 0 ved baseline	31 %	32 %
ECOG performance status (PS)= 1 ved baseline	51 %	51 %
ECOG performance status (PS)= 2 ved baseline	17 %	17 %
Metastaserende sygdom ved baseline	77 %	76 %

Overlevelsen blev evalueret hos intent-to-treat-populationen på grundlag af follow-up-overlevelseshdata. Resultaterne er vist i nedenstående tabel (resultater for gruppen af patienter med metastatisk og lokalt fremskreden sygdom er taget fra en eksploratorisk undergruppeanalyse).

Resultat	Tarceva (måned)	Placebo (måned)	Δ (måned)	Konfidens-interval af Δ	HR	Konfidens-interval af HR	P-værdi
Samlet population							
Median samlet overlevelse	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Middel samlet overlevelse	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastatisk population							
Median samlet overlevelse	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Middel samlet overlevelse	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokalt fremskreden population							
Median samlet overlevelse	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Middel samlet overlevelse	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



En post-hoc analyse viste, at patienter med god klinisk status ved baseline (lav smerte intensitet, god QoL og god PS) kunne opnå mest gavn af behandling med Tarceva. Den gavnlige effekt ses ved tilstedeværelsen af en lav smerte-intensitetsscore.

En post-hoc analyse viste, at patienter, der blev behandlet med Tarceva og fik udslæt, havde en længere samlet overlevelse sammenlignet med patienter, som ikke fik udslæt (median samlet overlevelse 7,2 måneder *versus* 5 måneder, HR:0,61).

90 % af patienterne, der blev behandlet med Tarceva, fik udslæt inden for de første 44 dage. Den mediane tid indtil udslæt var 10 dage.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Efter oral administration af erlotinib opnås peak-plasmakoncentrationer efter ca. 4 timer. Et studie hos raske frivillige estimerede den absolutte biotilgængelighed til 59 %. Eksponeringen efter en oral dosis kan øges ved indtagelse af føde.

Distribution: Erlotinib har et gennemsnitlig tilsyneladende distributionsvolumen på 232 l og fordeles i tumurvæv hos mennesker. I et studie hos 4 patienter (3 med ikke-småcellet lungecancer [NSCLC] og 1 med larynxcancer), som fik 150 mg Tarceva dagligt oralt, viste tumorprøver fra kirurgiske ekscisioner på behandlingsdag 9 en samlet gennemsnitlig koncentration af erlotinib i tumurvæv på 1,185 ng/g væv. Det svarer til et samlet gennemsnit på 63 % (spændvidde: 5-161 %) af peak-plasmakoncentrationerne i steady-state. De primære, aktive metabolitter blev observeret i tumor i en gennemsnitlig koncentration på 160 ng/g væv, hvad der svarer til et samlet gennemsnit på 113 % (spændvidde: 88-130 %) af peak-plasmakoncentrationerne i steady-state. Plasmaproteinbindingen er ca. 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1 glykoproteinsyre (AAG).

Metabolisme: Erlotinib metaboliseres i leveren af de hepatiske, humane cytochromer, primært af CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisering af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af 1B1 i tumurvæv bidrager potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib.

Der er identificeret tre hovedmetaboliske udskillelsesveje: 1) O-demetylering af en eller begge sidekæder, efterfulgt af oxidering til carboxylsyre; 2) oxidering af acetylen gruppen efterfulgt af hydrolyse til arylcarboxylsyre; og 3) aromatisk hydroxylering af phenyl-acetylen gruppen. I ikke-kliniske *in vitro* assays og i *in vivo* tumormodeller har erlotinibs primære metabolitter OSI-420 og OSI-413, som dannes ved O-demetylering af sidekæderne, samme effekt som erlotinib. Plasmakoncentrationerne af metabolitterne er <10 % af erlotinibs plasmakoncentrationer, og har samme farmakokinetik som erlotinib.

Elimination: Erlotinib udskilles hovedsageligt som metabolitter via fæces (>90 %), og kun en mindre del (ca. 9 %) af en oral dosis udskilles renalt. Mindre end 2 % af den oralt administrerede dosis udskilles som moderstoffet. En populationsfarmakokinetisk analyse hos 591 patienter, som fik Tarceva som enkeltstof, viste en gennemsnitlig tilsyneladende clearance på 4,47 l/time med en median halveringstid på 36,2 timer. Det forventes derfor, at plasmakoncentrationen i steady-state opnås efter ca. 7-8 dage.

Farmakokinetik hos specielle populationer:

På basis af populationsfarmakokinetiske analyser var der ingen klinisk, signifikant sammenhæng mellem den forventede tilsyneladende clearance og patienternes alder, legemsvægt, køn og etnisk herkomst. Patientfaktorer, som korrelerede med erlotinibs farmakokinetik, var total serum bilirubin, AAG og rygning. Forhøjede serumkoncentrationer af total bilirubin og AAG-koncentrationer var ledsaget af en reduceret erlotinib-clearance. Den kliniske relevans af disse forskelle er uklar. Rygere havde dog en øget clearance-hastighed. Dette blev bekræftet i et farmakokinetisk studie hos ikke-rygere og hos cigaretrygende raske forsøgspersoner, der fik en enkelt oral erlotinib dosis på 150 mg. Det geometriske middeltal af C_{max} var 1056 ng/ml hos ikke-rygere og 689 ng/ml hos rygere med en middelforhold for rygere i forhold til ikke-rygere på 65,2 % (95 % konfidensinterval: 44,3 til 95,9; $p=0,031$). Det geometriske middeltal for AUC_{0-inf} var 18726 ng•t/ml hos ikke-rygere og 6718 ng•t/ml hos rygere med en middelforhold på 35,9 % (95 % konfidensinterval: 23,7 til 54,3; $p<0,0001$). Det geometriske middeltal for C_{24t} var 288 ng/ml hos ikke-rygere og 34,8 ng/ml hos rygere med en middelforhold på 12,1 % (95 % konfidensinterval: 4,82 til 30,2; $p=0,0001$).

I det pivotale fase III-NSCLC-studie opnåede rygere en erlotinibplasmakoncentration ved steady-state på 0,65 µg/ml ($n=16$), hvilket var ca. 2 gange mindre end koncentrationen, som blev opnået hos tidligere rygere eller hos patienter, der aldrig havde røget (1,28 µg/ml, $n=108$). Denne virkning var ledsaget af en 24 % stigning i erlotinibs tilsyneladende plasmaclearance. I et fase I-dosis-eskaleringsstudie hos NSCLC-patienter, som var rygere, indikerede en farmakokinetisk analyse ved steady-state en dosis-proportional stigning i erlotinibeksponeringen, når Tarceva-dosis blev øget fra 150 mg til den maksimale toleransdosis på 300 mg. I dette studie var steady-state-plasmakoncentrationen ved en dosis på 300 mg hos rygere 1,22 µg/ml ($n=17$).

På grundlag af resultaterne af disse farmakokinetiske studier skal rygere rådes til at stoppe med at ryge, mens de tager Tarceva, da plasmakoncentrationerne ellers kan nedsættes.

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser synes tilstedeværelsen af et opioid at øge eksponeringen med ca. 11 %.

Der blev lavet en anden populationsfarmakokinetisk analyse, hvori der indgik erlotinibdata fra 204 patienter med pancreas-cancer, som fik erlotinib plus gemcitabin. Analysen viste, at de kovarianter, som påvirkede clearance af erlotinib hos patienter fra pancreasstudiet var meget lig med dem, som blev set i den tidligere enkeltstof-farmakokinetiske analyse. Der blev ikke fundet nye kovarianteffekter. Samtidig administration af gemcitabin havde ingen effekt på erlotinibs clearance fra plasma.

Der foreligger ingen specifikke studier hos børn eller ældre patienter.

Nedsat leverfunktion: Erlotinib nedbrydes primært i leveren. Hos patienter med solide tumorer og med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriske middeltal for erlotinib- AUC_{0-t} og C_{max} på henholdsvis 27000 ng•t/ml og 805 ng/ml. Hos patienter med sufficient leverfunktion inklusive patienter med primær leverkræft eller levermetastaser var de sammenlignelige værdier 29300 ng•t/ml og 1090 ng/ml. Selvom C_{max} var statistisk signifikant lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, anses forskellen ikke for at være klinisk relevant. Der foreligger ingen data om indvirkningen af alvorlig nedsat leverfunktion på erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetiske analyser ledsagedes øgede serumkoncentrationer af total bilirubin af en langsommere hastighed af erlotinib-clearance.

Nedsat nyrefunktion: Erlotinib og dets metabolitter udskilles i mindre udstrækning gennem nyrerne, da mindre end 9 % af en enkelt dosis udskilles i urinen. I populationsfarmakokinetiske analyser blev der ikke observeret sammenhæng mellem erlotinib-clearance og creatinin-clearance, men der er ingen data tilgængelige hos patienter med creatinin-clearance <15 ml/min.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Virkninger af kronisk behandling, som observeredes hos mindst en dyreart eller i et studie, omfattede virkninger på cornea (atrofi, ulceration), hud (follikulær degeneration og inflammation, rødme og alopeci), ovarier (atrofi), lever (levernekrose), nyre (renal papillær nekrose og tubulær dilatation), mave-tarmkanalen (forsinket gastrisk tømning og diarré). De røde blodlegemeparametre var nedsatte og antallet af hvide blodlegemer, primært neutrofile, var forøget. Der var behandlingsrelaterede stigninger af ALAT, ASAT og bilirubin. Disse fund blev observeret ved eksponeringer, som lå betydeligt under klinisk relevante eksponeringer.

På basis af virkningsmekanismen har erlotinib potentialet til at være teratogent. Data fra reproduktionstoksikologiske tests på rotter og kaniner i doser i nærheden af maksimum tolererbar dosis og/eller maternale toksiske doser viste reproduktionstoksiske (embryotoksicitet hos rotte, embryoresorption og foetotoksicitet hos kaniner) og udviklingstoksiske (nedsat vækst af unger og nedsat overlevelse hos rotter) virkninger, men ingen teratogenicitet og ingen påvirkning af fertiliteten. Disse fund observeredes ved klinisk relevante eksponeringer.

Erlotinib blev testet negativ i konventionelle genotoksiske studier. Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier.

Der er observeret en let fototoksisk hudreaktion hos rotter efter UV-bestråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Natriumstivelsesglycolat type A
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat (E470 b)

Tabletovertræk:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Hypromellose (E464)

Gult påtrykt blæk:

Shellac (E904)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-blister forsejlet med alufolie indeholdende 30 tabletter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

19. september 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tarceva 100 mg

En filmovertrukken tablet indeholder 100 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Hvide til gullige, runde, bikonvekse tabletter påtrykt 'Tarceva 100' og logo i gråt på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

Tarceva er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer med stabil sygdom efter 4 cyklusser med standard platinbaseret første-linje kemoterapibehandling.

Tarceva er også indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime.

Når der ordineres Tarceva, skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse.

Der er ikke påvist nogen gavnlig effekt på overlevelse eller andre kliniske relevante effekter hos patienter med EGFR-negative tumorer (se pkt. 5.1).

Pancreas-cancer:

Tarceva i kombination med gemcitabin er indiceret til behandling af patienter med metastatisk pancreas-cancer.

Når der ordineres Tarceva ordineres skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos patienter med lokalt fremskreden sygdom er der ikke vist en forlænget overlevelse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tarceva skal administreres under opsyn af en læge med erfaring i anvendelsen af antineoplastiske lægemidler.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

Den anbefalede daglige dosis af Tarceva er 150 mg, som tages mindst en time før eller to timer efter indtagelse af føde.

Pancreas-cancer:

Den anbefalede daglige dosis af Tarceva er 100 mg, som tages mindst én time før eller to timer efter indtagelse af føde, i kombination med gemcitabin (se produktresuméet for gemcitabin for pancreas-cancer indikationen).

Hos patienter, som ikke får udslæt inden for de første 4-8 uger af behandlingen, skal den videre behandling med Tarceva genovervejes (se pkt. 5.1).

Hvis dosisjustering er nødvendig, skal dosis reduceres med 50 mg ad gangen (se pkt. 4.4).

Tarceva findes i styrker på 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Samtidig anvendelse af CYP3A4 substrater og modulatorer kan kræve justering af dosis (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion: Erlotinib udskilles ved hepatisk metabolisme og biliær udskillelse. Der bør udvises forsigtighed, når Tarceva bliver administreret til patienter med nedsat leverfunktion. Dette bør udvises, selvom eksponeringen af erlotinib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var lignende den, der blev set hos patienter med sufficient leverfunktion. Hvis der opstår alvorlige bivirkninger, bør det overvejes at reducere dosis eller afbryde Tarcevabehandlingen. Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med svær leverdysfunktion (ASAT og ALAT > 5 x ULN). Anvendelse af Tarceva til patienter med svær leverdysfunktion anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion: Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (koncentrationen af serumkreatinin >1,5 gang den øvre referencegrænse). På basis af farmakokinetiske data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Anvendelse af Tarceva til patienter med svær nedsat nyrefunktion anbefales ikke.

Anvendelse til børn: Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter under 18 år. Anvendelse af Tarceva til børn anbefales ikke.

Rygere: Det er vist, at erlotinib-eksponeringen reduceres med 50-60 % ved cigaretrykning. Hos NSCLC-patienter, som er rygere, var den maksimale tolererede dosis af Tarceva 300 mg. Virkning og langtidssikkerheden af en dosis, der er højere end den anbefalede initiale dosis er ikke fastslået hos patienter, der fortsætter med at ryge (se pkt. 4.5 og 5.2). Rygere skal derfor rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib er reduceret hos rygere sammenlignet med ikke-rygere.

4.3 Kontraindikationer

Svær overfølsomhed over for erlotinib eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potente induktorer af CYP3A4 kan nedsætte virkningen af erlotinib, mens potente hæmmere af CYP3A4 kan medføre øget toksicitet. Samtidig behandling med disse stoffer skal undgås (se pkt. 4.5). Rygere skal rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib hos rygere er væsentligt reduceret sammenlignet med ikke-rygere. Graden af reduktion er sandsynligvis klinisk signifikant (se pkt.4.5).

I usædvanlige tilfælde er der rapporteret om interstitiel lungesygdom (ILD)-lignende hændelser, inklusive dødsfald, hos patienter, som modtog Tarceva som behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), pancreas-cancer eller andre fremskredne solide tumorer. I det pivotale studie BR.21 ved NSCLC var hyppigheden af ILD-lignende hændelser (0,8 %) den samme i både placebo- og Tarceva-gruppen. I pancreas-cancerstudiet (kombination med gemcitabin) var incidensen af ILD-lignende hændelser 2,5 % i gruppen med Tarceva plus gemcitabin *versus* 0,4 % i gruppen behandlet med placebo plus gemcitabin. Den samlede hyppighed hos Tarceva-behandlede patienter fra alle studier (inklusive ukontrollerede studier og studier med samtidig kemoterapi) er ca. 0,6 % sammenlignet med 0,2 % hos patienter i placebo-behandling. De rapporterede diagnoser hos patienter med mistanke om ILD-lignende hændelser omfattede pneumonitis, strålepneumonitis, allergisk pneumonitis, interstitiel pneumoni, interstitiel lungesygdom, obliterativ bronkiolitis, pulmonal fibrose, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis og lungeinfiltrater. Symptomerne opstod få dage til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Tarceva. Konfunderende eller medvirkende faktorer som f.eks. samtidig eller tidligere kemoterapi, tidligere stråleterapi,

præ-eksisterende parenkymatisk lungesygdom, metastatisk lungesygdom eller lungeinfektioner var hyppige.

Afhængig af den diagnostiske evaluering skal behandling med Tarceva stoppes hos patienter, som udvikler akutte nye og/eller progredierende, uforklarlige lungesympptomer, som f.eks. dyspnø, hoste og feber. Patienter, der bliver behandlet samtidig med erlotinib og gemcitabin, bør kontrolleres omhyggeligt for risikoen for udvikling af ILD-lignende toksicitet. Hvis diagnosen ILD stilles, skal Tarceva seponeres, og passende behandling om nødvendigt initieres (se pkt. 4.8).

Diarré er forekommet hos ca. 50 % af patienterne, der modtager Tarceva, og moderat eller svær diarré bør behandles med f.eks. loperamid. I nogle tilfælde kan det blive nødvendigt at reducere dosis. I de kliniske studier blev dosis reduceret med 50 mg ad gangen. Reduktion af dosis med 25 mg ad gangen er ikke undersøgt. Hvis der kommer svær eller persisterende diarré, kvalme, anoreksi eller opkastning, ledsaget af dehydrering, skal behandlingen med Tarceva stoppes, og dehydreringen skal behandles på passende måde (se pkt. 4.8). Hypokaliæmi og nyreinsufficiens (herunder fatale tilfælde) er sjældent rapporteret. Nogle tilfælde var sekundære til svær dehydrering på grund af diarré, opkastning og/eller appetitløshed mens andre tilfælde opstod i forbindelse med konkomitant kemoterapi. I sværere og mere vedvarende tilfælde af diarré, eller tilfælde, der fører til dehydrering, specielt hos grupper af patienter med forværede risikofaktorer (samtidig medicinering, symptomer eller sygdomme eller andre prædisponerede tilstande herunder høj alder) skal behandlingen med Tarceva afbrydes. Passende foranstaltninger bør initieres for intensivt at rehydrere patienterne intravenøst. Desuden skal nyrefunktionen og serumelektrolytter herunder kalium kontrolleres hos patienter med risiko for dehydrering.

Sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder fatale) er blevet rapporteret under anvendelsen af Tarceva. Konfunderende faktorer har indbefattet tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotiske lægemidler. Hos disse patienter bør det derfor overvejes at teste leverfunktionen periodisk. Administrationen af Tarceva bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen (se pkt. 4.8). Tarceva anbefales ikke til patienter med svær leverdysfunktion.

Patienter, som får Tarceva, har en øget risiko for udvikling af gastrointestinal perforation, hvilket blev observeret med en frekvens som "ikke almindelig". Patienter som samtidig får anti-angiogenetiske lægemidler, kortikosteroider, NSAID og /eller taxanbaseret kemoterapi eller som tidligere har haft mavesår eller divertikelsygdom, har en forøget risiko. Tarceva skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler gastrointestinal perforation (se pkt. 4.8).

Tilfælde af bulløs, blærefyldt og eksfoliativ hud er set, inklusive meget sjældne tilfælde, angiveligvis af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var fatal (se pkt 4.8). Behandling med Tarceva skal pauseres eller seponeres, hvis patienten får alvorlig bulløs, blærefyldt eller eksfoliativ hud.

Meget sjældne tilfælde af corneaperforation eller -ulceration er rapporteret ved brug af Tarceva. Andre øjensygdomme, inklusiv abnorm vækst af øjenvipper, keratoconjunctivitis sicca eller keratitis er set i forbindelse med behandling med Tarceva. Dette er også risikofaktorer for corneaperforation eller -ulceration. Behandling med Tarceva skal pauseres eller seponeres, hvis patienterne får akutte eller forværring af øjensygdomme, såsom smerter i øjet (se pkt. 4.8).

Tabletterne indeholder lactose og må ikke gives til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-galactosemalabsorption.

Erlotinibs opløselighed reduceres ved en pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, som eksempelvis protonpumpehæmmere, H₂-antagonister og antacida, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Når Tarceva administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstab. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør undgås. Virkningen af samtidig administration af erlotinib med H₂-antagonister kendes ikke; men det er sandsynligt, at biotilgængeligheden vil være mindsket. Disse kombinationer bør derfor undgås (se pkt. 4.5). Hvis det

er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Erlotinib er en potent hæmmer af CYP1A1 og en moderat hæmmer af CYP3A4 og CYP2C8 samt en stærk hæmmer af glukoronideringen af UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiske relevans af den stærke hæmning af CYP1A1 kendes ikke på grund af en meget begrænset ekspresion af CYP1A1 i humant væv.

Når erlotinib blev administreret samtidig med ciprofloxacin, som er en moderat CYP1A2-hæmmer, blev erlotinibeksponeringen [AUC] øget signifikant med 39 %, mens der ikke blev observeret signifikant ændring i C_{max} . Ligeledes blev den aktive metabolits eksponering øget med 60 % og 48 % for henholdsvis AUC og C_{max} . Den kliniske betydning af denne stigning er ikke blevet fastslået. Der skal udvises forsigtighed, når ciprofloxacin eller potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin) kombineres med erlotinib. Hvis der observeres uønskede hændelser, der er relateret til erlotinib, kan erlotinibdosis reduceres.

Forbehandling eller samtidig administration af Tarceva ændrede ikke clearance af de prototypiske CYP3A4-substrater, midazolam og erythromycin, men nedsatte tilsyneladende den orale biotilgængelighed af midazolam med op til 24 %. I et andet klinisk studie blev det vist, at erlotinib ikke påvirkede farmakokinetikken af det samtidigt administrerede CYP3A4/2C8-substrat paclitaxel. Signifikante interaktioner ved clearance af andre CYP3A4-substrater er derfor usandsynlig.

Hæmningen af glukoronideringen kan forårsage interaktioner med lægemidler, som er substrater for UGT1A1, og som kun elimineres via denne udskillelsesvej. Patienter med lavt ekspressionsniveau af UGT1A1 eller med genetiske glukoronidiseringssygdomme (f.eks. Gilberts sygdom) kan have forhøjede serumkoncentrationer af bilirubin og skal behandles med forsigtighed.

Erlotinib metaboliseres i leveren ved hjælp af de humane, hepatiske cytokromer, primært CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme ved hjælp af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af CYP1B1 i tumurvæv bidrager også potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib. Der kan forekomme potentielle interaktioner med aktive stoffer, som metaboliseres af eller er hæmmere eller induktorer af disse enzymer.

Potente hæmmere af CYP3A4-aktivitet nedsætter metaboliseringen af erlotinib og øger plasmakoncentrationerne af erlotinib. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og ketoconazol (200 mg oralt to gange daglig i 5 dage), en potent CYP3A4-hæmmer, en øgning af erlotinib-eksponeringen (86 % af AUC og 69 % af C_{max}). Der skal derfor iagttages forsigtighed, når erlotinib kombineres med en potent CYP3A4-hæmmer, f.eks. med antimykotika af azol-gruppen (dvs. ketoconazol, itraconazol og voriconazol), proteasehæmmere, erytromycin eller claritromycin. Om nødvendigt skal dosis af erlotinib reduceres, specielt hvis der observeres toksicitet.

Potente induktorer af CYP3A4-aktivitet øger metaboliseringen af erlotinib og nedsætter plasmakoncentrationen af erlotinib signifikant. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og rifampicin (600 mg oralt én gang daglig i 7 dage), en potent CYP3A4 induktor, en reduktion på 69 % af den mediane erlotinib AUC. Samtidig administration af rifampicin med en enkelt 450 mg Tarceva-dosis medførte en middel erlotinib-eksponering (AUC) på 57,5 % af den eksponering, der blev opnået efter en enkelt 150 mg Tarceva-dosis uden behandling med rifampicin. Samtidig administration af Tarceva med induktorer af CYP3A4 bør derfor undgås. For patienter, som behøver samtidig behandling med Tarceva og en potent CYP3A4-induktor, som f.eks. rifampicin, bør det overvejes at hæve dosis til 300, med tæt monitorering af patienten (herunder nyre- og leverfunktionen samt serumelektrolytter). Hvis det bliver tolereret godt i mere end 2 uger, kan det overvejes at hæve dosis yderligere til 450 mg under fortsat tæt kontrol. Nedsat eksponering kan også forekomme med andre induktorer f.eks. phenytoin, carbamazepin, barbiturater eller prikbladet perikon

(*hypericum perforatum*). Der skal iagttages forsigtighed, når disse aktive stoffer kombineres med erlotinib. Om muligt bør der overvejes andre behandlinger uden kraftig CYP3A4 inducerende aktivitet.

I kliniske studier er der rapporteret om stigninger i International Normalized Ratio (INR) og blødninger, inklusive gastrointestinal blødning, hvoraf nogle har været i forbindelse med administration af warfarin (se pkt. 4.8) og nogle med samtidig administration af NSAIDs. Patienter, som tager warfarin eller andre coumarinderivater af antikoagulantia, skal kontrolleres regelmæssigt for ændringer i protrombintid eller INR.

Resultaterne fra et farmakokinetisk interaktionsstudie indikerede efter 24 timer en signifikant reduktion af AUC_{inf} , C_{max} samt plasmakoncentration på henholdsvis 2,8; 1,5 og 9 gange efter administration af Tarceva hos rygere sammenlignet med ikke-rygere (se pkt. 5.2). Patienter, som stadig ryger, skal derfor opfordres til at stoppe med at ryge så tidligt så muligt inden behandlingen med Tarceva initieres, idet plasmakoncentrationerne ellers reduceres. Den kliniske effekt af denne nedsatte eksponering er ikke formelt blevet vurderet, men den er sandsynligvis klinisk signifikant.

Erlotinib er substrat for P-glycoprotein lægemiddeltransportøren. Samtidig administration af P-glycoproteinhæmmere, f.eks. cyclosporin og verapamil kan medføre ændret distribution og/eller ændret elimination af erlotinib. Konsekvenserne af denne interaktion for f.eks. CNS-toksicitet kendes ikke. Der skal iagttages forsigtighed i sådanne situationer.

Erlotinibs opløselighed reduceres ved en pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Samtidig administration af erlotinib med omeprazol, som er en syrepumpehæmmer, nedsætter erlotinibeksponering [AUC] og maksimumkoncentrationen [C_{max}] med henholdsvis 46 % og 61 %. Der var ingen ændring i T_{max} eller halveringstiden. Samtidig administration af Tarceva med 300 mg ranitidin, en H₂-receptor-antagonist, nedsatte erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] med henholdsvis 33 % og 54 %. Når Tarceva administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstab. Hvis Tarceva derimod blev administreret forskudt enten 2 timer før eller 10 timer efter 150 mg ranitidin 2 gange daglig, blev erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] kun reduceret med henholdsvis 15 % og 17 %. Virkningen af antacida på absorptionen af erlotinib er ikke undersøgt, men absorptionen kan nedsættes, hvilket medfører lavere plasmakoncentrationer. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør derfor undgås. Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis. Hvis det overvejes at give ranitidin, bør det administreres forskudt; dvs. Tarceva skal administreres mindst 2 timer før eller 10 timer efter ranitidindosering.

I et fase 1b-studie var der ingen signifikant virkning af gemcitabin på erlotinibs farmakokinetik og heller ingen signifikant virkning af erlotinib på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib øger koncentrationen af platin. I et klinisk studie førte samtidig anvendelse af erlotinib med carboplatin og paclitaxel til en øget total platinum AUC_{0-48} på 10,6 %. Selvom det er statistisk signifikant, bliver størrelsen af denne forskel ikke betragtet som klinisk relevant. I klinisk praksis kan der være andre co-faktorer, der medfører en øget eksponering for carboplatin, så som nyreinsufficiens. Der var ingen signifikante virkninger af carboplatin eller paclitaxel på erlotinibs farmakokinetik.

Capecitabin kan øge koncentrationen af erlotinib. Ved administration af erlotinib i kombination med capecitabin er der set en statistisk signifikant stigning i erlotinib AUC og en mindre stigning i C_{max} sammenlignet med de værdier, der blev observeret i et andet studie, hvor erlotinib blev administreret som enkeltstof. Der var ingen signifikant virkning af erlotinib på capecitabins farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ingen studier om anvendelsen af erlotinib hos gravide kvinder. I dyreforsøg er der vist nogen reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt. Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at undgå graviditet, mens de tager Tarceva. Der skal anvendes effektiv antikonception under behandlingen og i mindst 2 uger efter behandlingens afslutning. Behandlingen bør kun fortsættes hos gravide, hvis fordelen for moderen opvejer risikoen for fostret.

Det vides ikke, om erlotinib udskilles i modermælk. På grund af den potentielle fare for fostret, skal mødre rådes til ikke at amme, mens de tager Tarceva.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Erlotinib er dog ikke forbundet med påvirkning af mentale funktioner.

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungecancer (enkeltstof administration af Tarceva):

I et randomiseret dobbeltblindet studie (BR.21: Administration af Tarceva som anden-linje behandling), var udslæt (75 %) og diarré (54 %) de hyppigst rapporterede bivirkninger. De fleste var af grad 1/2, og intervention var ikke nødvendig. Udslæt og diarré af grad 3/4 forekom hos hhv. 9 % og 6 % af de Tarceva-behandlede patienter, og hver af dem medførte afbrydelse af behandlingen hos 1 % af patienterne. Udslæt og diarré nødvendiggjorde reduktion af dosis hos hhv. 6 % og 1 % af patienterne. I studie BR.21 var den mediane tid indtil starten af udslæt 8 dage og den mediane tid indtil starten af diarré 12 dage.

Som regel forekommer udslæt som milde eller moderate erytematøse eller papulopustuløse udslæt, som kan forekomme eller forværres på solesponerede områder. For patienter, som udsættes for sollys, vil brug af beskyttende påklædning og/eller solbeskyttelsescreme (fx mineralholdig) være tilrådelig.

De bivirkninger, som i det pivotale studie BR.21 optrådte hyppigere (≥ 3 %) hos Tarceva-behandlede patienter end hos patienter, som fik placebo, og som optrådte hos mindst 10 % af patienterne i Tarceva-gruppen, er sammenfattet i henhold til National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade i tabel 1.

Tabel 1: Meget almindelige bivirkninger i studie BR.21

NCI-CTC grad	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA term	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
<i>Øjne</i>						
Konjunktivitis	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC grad	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA term	%	%	%	%	%	%
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Dyspnø	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0
<i>Mave-tarmkanalen</i>						
Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Opkastning	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Mavesmerter	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Tør hud	12	0	0	4	0	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>						
Træthed	52	14	4	45	16	4

* Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis.

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

*** Udslæt herunder dermatitis acneiform.

Ingen nye sikkerhedstegn blev identificeret i et andet dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III studie BO18192 (SATURN); hvor Tarceva blev administreret som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi. SATURN blev gennemført med 889 patienter med fremskreden, recidiverende eller metastatisk NSCLC som opfølgning på første-linje standard platinbaseret kemoterapi.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med Tarceva i studie BO18192, var udslæt og diarré (henholdsvis 49 % og 20 % for alle sværhedsgrader). De fleste var af sværhedsgrad 1/2 og var håndterbare uden indgreb. Udslæt og diarré af sværhedsgrad 3 opstod hos henholdsvis 6 % og 2 % af patienterne. Der blev ikke observeret udslæt og diarré af sværhedsgrad 4. Udslæt og diarré medførte seponering af Tarceva hos henholdsvis 1 % og < 1 % af patienterne. Dosisjustering (afbrydelse eller reduktion) på grund af udslæt eller diarré var nødvendig hos henholdsvis 8,3 % og 3 % af patienterne.

Pancreas-cancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin):

De mest almindelige bivirkninger hos patienter med pancreas-cancer, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin i det pivotale studie PA.3, var træthed, udslæt og diarré. I gruppen, som fik Tarceva plus gemcitabin, blev der rapporteret om udslæt og diarré af grad 3/4 hos 5 % af patienterne. Den mediane tid til starten af udslæt og diarré var hhv. 10 og 15 dage. Både udslæt og diarré medførte dosisreduktion hos 2 % af patienterne og afbrydelse af studiet hos op til 1 % af patienterne, som fik Tarceva plus gemcitabin.

Bivirkninger, som i det pivotale studie PA.3 optrådte hyppigere (≥ 3 %) hos patienter behandlet med Tarceva 100 mg plus gemcitabin end hos patienter behandlet med placebo plus gemcitabin, og som optrådte hos mindst 10 % af patienterne i gruppen, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin, er sammenfattet i tabel 2 i henhold til National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabel 2: Meget almindelige bivirkninger i studie PA.3 (100 mg gruppen)

NCI-CTC Grad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA termer	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Vægttab	39	2	0	29	<1	0
<i>Psyriske forstyrrelser</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervesystemet</i>						
Hovedpine	15	<1	0	10	0	0
Neuropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Hoste	16	0	0	11	0	0
<i>Mave-tarmkanalen</i>						
Diarre**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt***	69	5	0	30	1	0
Alopeci	14	0	0	11	0	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>						
Pyreksi	36	3	0	30	4	0
Træthed	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

*Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis.

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

***Udslæt herunder dermatitis acneiform.

Andre observationer:

Sikkerhedsevalueringen af Tarceva er baseret på data fra mere end 1200 patienter, der blev behandlet med mindst en dosis Tarceva på 150 mg som monoterapi og på data fra mere end 300 patienter, som fik Tarceva 100 eller 150 mg i kombination med gemcitabin i fase III pancreas-cancer-studiet PA.3.

Følgende betegnelser anvendes for at graduere bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); ikke almindelig (>1/1.000, <1/100); sjældn (>1/10.000, <1/1.000); meget sjældn (<1/10.000), herunder enkeltstående indberetninger.

Følgende bivirkninger er blevet observeret hos patienter, som fik Tarceva som enkeltstof og hos patienter, som fik Tarceva samtidig med kemoterapi.

Meget almindeligt forekommende bivirkninger fremgår af tabel 1 og 2, mens bivirkninger med anden hyppighed er sammenfattet herunder:

Mave-tarmkanalen:

Almindelig: Gastrointestinal blødning. I kliniske studier har nogle tilfælde været forbundet med samtidig administration af warfarin (se pkt. 4.5) og nogle gange med samtidig administration af NSAIDs.

Ikke almindelig: Gastrointestinale perforationer.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Alopeci.

Almindelig (i PA.3): Tør hud.

Almindelig: Panaritium.

Ikke almindelig: Hirsutisme, øjenbrynforandringer og skrøbelige og løse negle.

Ikke almindelig: Milde hudreaktioner såsom hyperpigmentering.

Meget sjælden: Mulige tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var fatal.

Lever og galdeveje:

Meget almindelig (i PA.3)

Almindelig (i BR.21): Abnorme leverfunktionstests (inklusive øget alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin). Stigningerne var normalt af let eller moderat sværhedsgrad, forbigående eller forbundet med levermetastaser.

Sjælden: Der er rapporteret om sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder fatale) under anvendelsen af Tarceva. De konfunderende faktorer har indbefattet tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotiske lægemidler (se pkt. 4.4).

Øjne:

Almindelig: Keratitis.

Almindelig: Conjunctivitis i studie PA.3.

Ikke almindelig: Ændringer i øjenvipperne (herunder indadgroende øjenvipper, forøget vækst og fortykkelse af øjenvipper).

Meget sjælden: Corneaulceration og -perforationer.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Almindelig: Epistaxis.

Ikke almindelig: Alvorlig interstitiel lungesygdom (ILD), inklusive dødsfald, hos patienter, som fik Tarceva som behandling af NSCLC eller andre fremskredne solide tumorer (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Orale enkeltdoser af Tarceva på op til 1000 mg erlotinib til raske frivillige og op til 1600 mg til cancerpatienter er blevet tolereret. Gentagne doser á 200 mg to gange daglig blev tolereret dårligt af raske frivillige efter kun få dages administration. På basis af data fra disse studier kan der forekomme svære, uønskede hændelser som f.eks. diarré, udslæt og muligvis øget aktivitet af leveraminotransferaser i doser over den anbefalede dosis. Hvis der er mistanke om overdosering, skal Tarceva seponeres, og symptomatisk behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk stof, ATC-kode: L01XE03

Erlotinib er en epidermal vækstoffaktorreceptor/human epidermal vækstoffaktorreceptor type 1 (EGFR også kendt som HER1) tyrosinkinasehæmmer. Erlotinib hæmmer effektivt den intracellulære phosphorylering af EGFR. EGFR udtrykkes på celleoverfladen af normale celler og cancerceller. I ikke-kliniske modeller medfører hæmning af EGFR phosphotyrosin cellestase og/eller celledød.

Ikke-småcellet lungecancer (administration af Tarceva som monoterapi):

Vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi:

Virningen og sikkerheden af Tarceva som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi for NSCLC blev demonstreret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BO18192, SATURN). Dette studie blev gennemført med 889 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som ikke progredierede efter 4 cyklusser platinbaseret dublet kemoterapi. Patienterne blev randomiserede i forholdet 1:1 til behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt én gang dagligt indtil sygdomsprogression. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) hos alle patienter og hos patienter med en EGFR IHC positiv tumor. Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika ved basislinje var afbalancerede mellem de to behandlingsarme. Patienter med ECOG Performance Status >1 eller signifikant lever eller nyre co-morbiditet blev ikke inkluderet i studiet.

Resultater - ITT populationen:

Den primære PFS analyse hos alle patienter (n = 889) viste en PFS hazard ratio (HR) på 0,71 (95 % konfidensinterval: 0,62 til 0,82; p < 0,0001) hos Tarcevagrupperen i forhold til placebogruppen. Den gennemsnitlige PFS var 22,4 uger i Tarcevagrupperen sammenlignet med 16,0 uger i placebogruppen. PFS resultater blev bekræftet ved en uafhængig gennemgang af scanningerne. Data for livskvalitet antydede ikke en skadelig virkning af erlotinib sammenlignet med placebo.

En PFS-HR på 0,69 (95 % konfidensinterval: 0,58 til 0,82; p < 0,0001) blev observeret hos den co-primære patientpopulation med EGFR IHC positive tumorer (n = 621). Den gennemsnitlige PFS var 22,8 uger i Tarcevagrupperen (interval fra 0,1 til 78,9 uger) sammenlignet med 16,2 uger i placebogruppen (interval fra 0,1 til 88,1 uger). PFS-andelen ved 6 måneder var henholdsvis 27 % og 16% for Tarceva og placebo.

Med hensyn til det sekundære endepunkt for samlet overlevelse var HR 0,81 (95 % konfidensinterval: 0,70 til 0,95; p = 0,0088). Den mediane totale overlevelse var 12,0 måneder i Tarcevagrupperen *versus* 11,0 måneder i placebogruppen.

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer havde den største fordel (n = 49, PFS-HR = 0,10, 95 % konfidensinterval: 0,04 til 0,25, p < 0,0001). Hos patienter med EGFR-vildtype-tumorer (n = 388) var PFS-HR 0,78 (95 % konfidensinterval: 0,63 til 0,96; p = 0,0185) og HR for den totale overlevelse var 0,77 (95 % konfidensinterval: 0,61 til 0,97; p = 0,0243).

- Patienter med stabil sygdom efter kemoterapi:

Patienter med stabil sygdom (SD) (n = 487) havde en PFS-HR på 0,68 (95 % konfidensinterval: 0,56 til 0,83; p < 0,0001; median 12,1 uger i Tarcevagrupperen og 11,3 uger i placebogruppen) og en samlet overlevelses-HR på 0,72 (95 % konfidensinterval: 0,59 til 0,89; p = 0,0019; median 11,9 måneder i Tarcevagrupperen og 9,6 måneder i placebogruppen).

Effekten på samlet overlevelse blev undersøgt på tværs af forskellige subgrupper af patienter, som havde stabil sygdom og fik Tarceva. Der blev ikke vist større kvalitative forskelle mellem patienter med planocellulært karcinom (HR = 0,67, 95 % konfidensinterval: 0,48 til 0,92) og ikke planocellulært karcinom (HR = 0,76, 95 % konfidensinterval: 0,59 til 1,00) og mellem patienter med

EGFR-aktiverende mutationer (HR = 0,48, 95 % konfidensinterval: 0,14 til 1,62) og uden EGFR-aktiverende mutationer (HR = 0,65, 95 % konfidensinterval: 0,48 til 0,87).

Behandling efter svigt af mindst et tidligere kemoterapibehandlingsregime:

Virkning og sikkerhed af Tarceva som anden- og tredje-linje behandling blev dokumenteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BR.21) hos 731 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter behandlingssvigt af mindst et kemoterapiregime. Patienterne blev randomiserede i forholdet 2:1 til behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt én gang daglig. Studiets endepunkter omfattede samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse (PFS), responsrate, varighed af respons, tid indtil forværring af lungecancerrelaterede symptomer (hoste, dyspnø og smerter), og sikkerhed. Det primære endepunkt var overlevelse.

De demografiske karakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Ca. to tredjedele af patienterne var mænd og ca. en tredjedel havde en baseline ECOG performance status (PS) på 2 og 9 % havde en baseline ECOG PS på 3. Henholdsvis 93 % og 92 % af alle patienter i Tarceva- og placebo-grupperne havde tidligere fået et platin-indeholdende regime, og hhv. 36 % og 37 % af alle patienter havde tidligere fået taxan-terapi.

Den justerede hazard ratio (HR) for død i Tarceva-gruppen i forhold til placebo-gruppen var 0,73 (95 % konfidensinterval; 0,60 til 0,87) ($p = 0,001$). Efter 12 måneder var hhv. 31,2 % og 21,5 % i live i Tarceva- og placebo-gruppen. Den mediane overlevelse var 6,7 måneder i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval: 5,5 til 7,8 måneder) sammenlignet med 4,7 måneder i placebo-gruppen (95 % konfidensinterval: 4,1 til 6,3 måneder).

Virkingen på samlet overlevelse blev undersøgt i forskellige patientundergrupper. Virkingen af Tarceva på samlet overlevelse var sammenlignelig hos patienter med baseline performance status (ECOG) på 2-3 (HR = 0,77; konfidensinterval 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73; konfidensinterval 0,6-0,9), mandlige patienter (HR = 0,76; konfidensinterval 0,6-0,9) eller kvindlige patienter (HR = 0,80; konfidensinterval 0,6-1,1), patienter < 65 år (HR = 0,75; konfidensinterval 0,6-0,9) eller ældre patienter (HR = 0,79; konfidensinterval 0,6-1,0), patienter med ét tidligere regime (HR = 0,76; konfidensinterval 0,6-1,0) eller mere end ét tidligere regime (HR = 0,75; konfidensinterval 0,6-1,0), kaukasiere (HR = 0,79; konfidensinterval 0,6-1,0) eller asiatiske patienter (HR = 0,61; konfidensinterval 0,4-1,0), patienter med adenokarcinom (HR = 0,71; konfidensinterval 0,6-0,9) eller planocellulært karcinom (HR = 0,67; konfidensinterval 0,5-0,9), men ikke hos patienter med anden histologi (HR 1,04; konfidensinterval 0,7-1,5), patienter med stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,92; konfidensinterval 0,7-1,2) eller < stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,65; konfidensinterval 0,5-0,8). Patienter, der aldrig har røget havde en større effekt af erlotinib (overlevelse HR = 0,42; konfidensinterval 0,28-0,64) sammenlignet med rygere eller ex-rygere (HR = 0,87; konfidensinterval 0,71-1,05).

EGFR-ekspressionen er kendt hos 45 % af patienterne. Hazard ratio for patienter med EGFR-positive tumorer var 0,68 (konfidensinterval 0,49-0,94) og 0,93 (konfidensinterval (0,63-1,36) for patienter med EGFR-negative tumorer (defineret ved IHC under anvendelse af EGFR pharmDx kit og definerende EGFR-negativ som farvning af mindre end 10 % af tumorcellerne). Hos de resterende 55 % af patienterne med ukendt EGFR-ekspressionsstatus var hazard ratio 0,77 (konfidensinterval 0,61-0,98).

Den mediane PFS var 9,7 uger i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval; 8,4 til 12,4 uger) sammenlignet med 8,0 uger i placebo-gruppen (95 % konfidensinterval; 7,9 til 8,1 uger).

Den objektive responsrate iht. RECIST var 8,9 % i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval; 6,4 til 12,0 %). De første 330 patienter blev vurderet centralt (responsrate 6,2 %); 401 patienter blev vurderet af investigator (responsrate 11,2 %).

Den mediane responsvarighed var 34,3 uger, spændvidde: 9,7 til 57,6+ uger. Andelen af patienter, som oplevede komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom var hhv. 44,0 % og 27,5 % i Tarceva- og placebo-gruppen ($p = 0,004$).

Der blev også set en forøget overlevelse med Tarceva hos patienter, som ikke opnåede et objektivi tumorespons (iht. RECIST). Evidensen herfor var en hazard ratio for død på 0,82 (95 % konfidensinterval; 0,68 til 0,99) hos patienter, hvis bedste respons var stabil eller progredierende sygdom.

Sammenlignet med placebo medførte Tarceva symptombedring ved signifikant at forlænge tiden indtil forværring af hoste, dyspnø og smerter.

Pancreas-cancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin i studie PA.3):

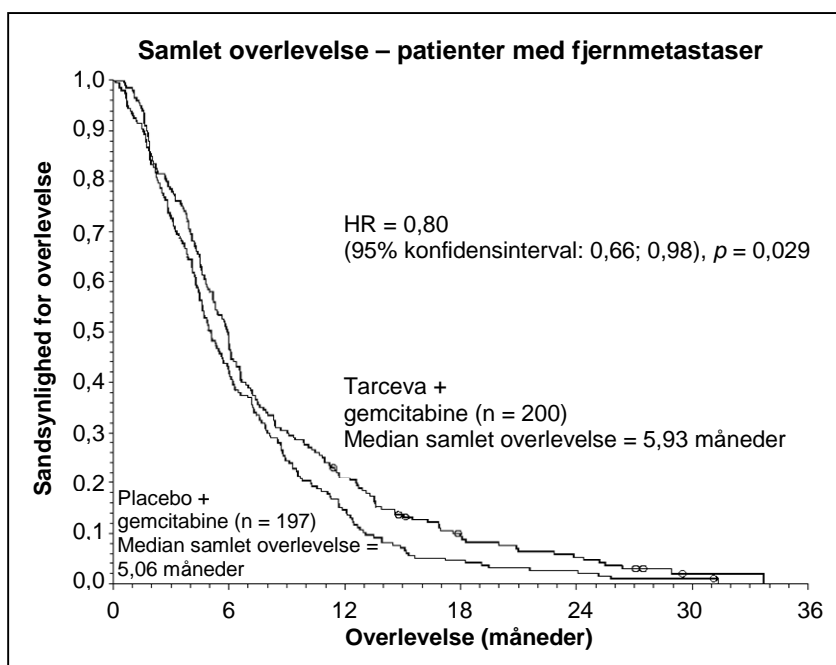
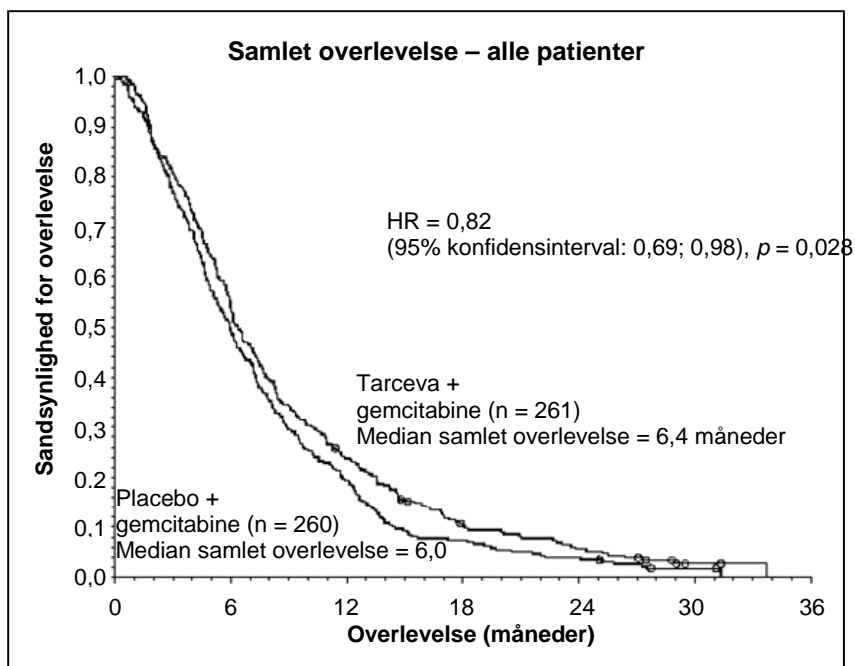
Effekt og sikkerhed af Tarceva i kombination med gemcitabin som 1. linje behandling blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastaserende pancreas-cancer. Patienterne blev randomiseret til kontinuerlig behandling med enten Tarceva eller placebo én gang daglig plus gemcitabin i.v. (1000 mg/m², serie 1 på dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 i en 8 ugers serie; serie 2 og efterfølgende serier på dag 1, 8 og 15 i en 4 ugers serie [vedr. godkendt dosis og doseringsskema for pancreas-cancer se produktresuméet for gemcitabin]). Tarceva eller placebo blev taget oralt én gang daglig indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var samlet overlevelse.

Bortset fra at der var lidt flere kvinder i erlotinib/gemcitabin-armen end i placebo/gemcitabin-armen var demografi og sygdomskaraktetika ved baseline ens for de to behandlingsgrupper, 100 mg Tarceva plus gemcitabin og placebo plus gemcitabin:

Baseline	Tarceva	Placebo
Kvinder	51 %	44 %
ECOG performance status (PS)= 0 ved baseline	31 %	32 %
ECOG performance status (PS)= 1 ved baseline	51 %	51 %
ECOG performance status (PS)= 2 ved baseline	17 %	17 %
Metastaserende sygdom ved baseline	77 %	76 %

Overlevelsen blev evalueret hos intent-to-treat-populationen på grundlag af follow-up-overlevelsesdata. Resultaterne er vist i nedenstående tabel (resultater for gruppen af patienter med metastatisk og lokalt fremskreden sygdom er taget fra en eksploratorisk undergruppeanalyse).

Resultat	Tarceva (måned)	Placebo (måned)	Δ (måned)	Konfidens-interval af Δ	HR	Konfidens-interval of HR	P-værdi
Samlet population							
Median samlet overlevelse	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Middel samlet overlevelse	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastatisk population							
Median samlet overlevelse	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Middel samlet overlevelse	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokalt fremskreden population							
Median samlet overlevelse	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Middel samlet overlevelse	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



En post-hoc analyse viste, at patienter med god klinisk status ved baseline (lav smerte intensitet, god QoL og god PS) kunne opnå mest gavn af behandling med Tarceva. Den gavnlige effekt ses ved tilstedeværelsen af en lav smerte-intensitetsscore.

En post-hoc analyse viste, at patienter, der blev behandlet med Tarceva og fik udslæt, havde en længere samlet overlevelse sammenlignet med patienter, som ikke fik udslæt (median samlet overlevelse 7,2 måneder *versus* 5 måneder, HR:0,61).

90 % af patienterne, der blev behandlet med Tarceva, fik udslæt inden for de første 44 dage. Den mediane tid indtil udslæt var 10 dage.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Efter oral administration af erlotinib opnås peak-plasmakoncentrationer efter ca. 4 timer. Et studie hos raske frivillige estimerede den absolutte biotilgængelighed til 59 %. Eksponeringen efter en oral dosis kan øges ved indtagelse af føde.

Distribution: Erlotinib har et gennemsnitlig tilsyneladende distributionsvolumen på 232 l og fordeles i tumorvæv hos mennesker. I et studie hos 4 patienter (3 med ikke-småcellet lungecancer [NSCLC] og 1 med larynxcancer), som fik 150 mg Tarceva dagligt oralt, viste tumorprøver fra kirurgiske ekscisioner på behandlingsdag 9 en samlet gennemsnitlig koncentration af erlotinib i tumorvæv på 1,185 ng/g væv. Det svarer til et samlet gennemsnit på 63 % (spændvidde: 5-161 %) af peak-plasmakoncentrationerne i steady-state. De primære, aktive metabolitter blev observeret i tumor i en gennemsnitlig koncentration på 160 ng/g væv, hvad der svarer til et samlet gennemsnit på 113 % (spændvidde: 88-130 %) af peak-plasmakoncentrationerne i steady-state. Plasmaproteinbindingen er ca. 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1 glykoproteinsyre (AAG).

Metabolisme: Erlotinib metaboliseres i leveren af de hepatiske, humane cytokromer, primært af CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisering af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af 1B1 i tumorvæv bidrager potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib.

Der er identificeret tre hovedmetaboliske udskillelsesveje: 1) O-demetylering af en eller begge sidekæder, efterfulgt af oxidering til carboxylsyre; 2) oxidering af acetylen gruppen efterfulgt af hydrolyse til arylcarboxylsyre; og 3) aromatisk hydroxylering af phenyl-acetylen gruppen. I ikke-kliniske *in vitro* assays og i *in vivo* tumormodeller har erlotinibs primære metabolitter OSI-420 og OSI-413, som dannes ved O-demetylering af sidekæderne, samme effekt som erlotinib. Plasmakoncentrationerne af metabolitterne er <10 % af erlotinibs plasmakoncentrationer, og har samme farmakokinetik som erlotinib.

Elimination: Erlotinib udskilles hovedsageligt som metabolitter via fæces (>90 %), og kun en mindre del (ca. 9 %) af en oral dosis udskilles renalt. Mindre end 2 % af den oralt administrerede dosis udskilles som moderstoffet. En populationsfarmakokinetisk analyse hos 591 patienter, som fik Tarceva som enkeltstof, viste en gennemsnitlig tilsyneladende clearance på 4,47 l/time med en median halveringstid på 36,2 timer. Det forventes derfor, at plasmakoncentrationen i steady-state opnås efter ca. 7-8 dage.

Farmakokinetik hos specielle populationer:

På basis af populationsfarmakokinetiske analyser var der ingen klinisk, signifikant sammenhæng mellem den forventede tilsyneladende clearance og patienternes alder, legemsvægt, køn og etnisk herkomst. Patientfaktorer, som korrelerede med erlotinibs farmakokinetik, var total serum bilirubin, AAG og rygning. Forhøjede serumkoncentrationer af total bilirubin og AAG-koncentrationer var ledsaget af en reduceret erlotinib-clearance. Den kliniske relevans af disse forskelle er uklar. Rygere havde dog en øget clearance-hastighed. Dette blev bekræftet i et farmakokinetisk studie hos ikke-rygere og hos cigaretrygende raske forsøgspersoner, der fik en enkelt oral erlotinib dosis på 150 mg. Det geometriske middeltal af C_{max} var 1056 ng/ml hos ikke-rygerne og 689 ng/ml hos rygerne med en middelforhold for rygerne i forhold til ikke-rygerne på 65,2 % (95 % konfidensinterval: 44,3 til 95,9; $p=0,031$). Det geometriske middeltal for AUC_{0-inf} var 18726 ng•t/ml hos ikke-rygerne og 6718 ng•t/ml hos rygerne med en middelforhold på 35,9 % (95 % konfidensinterval: 23,7 til 54,3; $p<0,0001$). Det geometriske middeltal for C_{24t} var 288 ng/ml hos ikke-rygerne og 34,8 ng/ml hos rygerne med en middelforhold på 12,1 % (95 % konfidensinterval: 4,82 til 30,2; $p=0,0001$).

I det pivotale fase III-NSCLC-studie opnåede rygere en erlotinibplasmakoncentration ved steady-state på 0,65 µg/ml ($n=16$), hvilket var ca. 2 gange mindre end koncentrationen, som blev opnået hos tidligere rygere eller hos patienter, der aldrig havde røget (1,28 µg/ml, $n=108$). Denne virkning var ledsaget af en 24 % stigning i erlotinibs tilsyneladende plasmaclearance. I et fase I-dosis-eskaleringsstudie hos NSCLC-patienter, som var rygere, indikerede en farmakokinetisk analyse ved steady-state en dosis-proportional stigning i erlotinibeksponeringen, når Tarceva-dosis blev øget fra 150 mg til den maksimale toleransdosis på 300 mg. I dette studie var steady-state-plasmakoncentrationen ved en dosis på 300 mg hos rygere 1,22 µg/ml ($n=17$).

På grundlag af resultaterne af disse farmakokinetiske studier skal rygere rådes til at stoppe med at ryge, mens de tager Tarceva, da plasmakoncentrationerne ellers kan nedsættes.

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser synes tilstedeværelsen af et opioid at øge eksponeringen med ca. 11 %.

Der blev lavet en anden populationsfarmakokinetisk analyse, hvori der indgik erlotinibdata fra 204 patienter med pancreas-cancer, som fik erlotinib plus gemcitabin. Analysen viste, at de kovarianter, som påvirkede clearance af erlotinib hos patienter fra pancreasstudiet var meget lig med dem, som blev set i den tidligere enkeltstof-farmakokinetiske analyse. Der blev ikke fundet nye kovarianteffekter. Samtidig administration af gemcitabin havde ingen effekt på erlotinibs clearance fra plasma.

Der foreligger ingen specifikke studier hos børn eller ældre patienter.

Nedsat leverfunktion: Erlotinib nedbrydes primært i leveren. Hos patienter med solide tumorer og med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriske middeltal for erlotinib- AUC_{0-t} og C_{max} på henholdsvis 27000 ng•t/ml og 805 ng/ml. Hos patienter med sufficient leverfunktion inklusive patienter med primær leverkræft eller levermetastaser var de sammenlignelige værdier 29300 ng•t/ml og 1090 ng/ml. Selvom C_{max} var statistisk signifikant lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, anses forskellen ikke for at være klinisk relevant. Der foreligger ingen data om indvirkningen af alvorlig nedsat leverfunktion på erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetiske analyser ledsagedes øgede serumkoncentrationer af total bilirubin af en langsommere hastighed af erlotinib-clearance.

Nedsat nyrefunktion: Erlotinib og dets metabolitter udskilles i mindre udstrækning gennem nyrerne, da mindre end 9 % af en enkeltdosis udskilles i urinen. I populationsfarmakokinetiske analyser blev der ikke observeret sammenhæng mellem erlotinib-clearance og creatinin-clearance, men der er ingen data tilgængelige hos patienter med creatinin-clearance <15 ml/min.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Virkninger af kronisk behandling, som observeredes hos mindst en dyreart eller i et studie, omfattede virkninger på cornea (atrofi, ulceration), hud (follikulær degeneration og inflammation, rødme og alopeci), ovarier (atrofi), lever (levernekrose), nyre (renal papillær nekrose og tubulær dilatation), mave-tarmkanalen (forsinket gastrisk tømning og diarré). De røde blodlegemeparametre var nedsatte og antallet af hvide blodlegemer, primært neutrofile, var forøget. Der var behandlingsrelaterede stigninger af ALAT, ASAT og bilirubin. Disse fund blev observeret ved eksponeringer, som lå betydeligt under klinisk relevante eksponeringer.

På basis af virkningsmekanismen har erlotinib potentialet til at være teratogent. Data fra reproduktionstoksikologiske tests på rotter og kaniner i doser i nærheden af maksimum tolererbar dosis og/eller maternale toksiske doser viste reproduktionstoksiske (embryotoksicitet hos rotte, embryoresorption og foetotoksicitet hos kaniner) og udviklingstoksiske (nedsat vækst af unger og nedsat overlevelse hos rotter) virkninger, men ingen teratogenicitet og ingen påvirkning af fertiliteten. Disse fund observeredes ved klinisk relevante eksponeringer.

Erlotinib blev testet negativ i konventionelle genotoksiske studier. Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier.

Der er observeret en let fototoksisk hudreaktion hos rotter efter UV-bestråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Natriumstivelsesglycolat type A
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat (E470 b)

Tabletovertræk:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Hypromellose (E464)

Gråt påtrykt blæk:

Shellac (E904)
Gul jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-blister forseget med alufolie indeholdende 30 tabletter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

19. september 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tarceva 150 mg

En filmovertrukken tablet indeholder 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Hvide til gullige, runde, bikonvekse tabletter påtrykt 'Tarceva 150' og logo i brunt på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

Tarceva er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer med stabil sygdom efter 4 cyklusser med standard platinbaseret første-linje kemoterapibehandling.

Tarceva er også indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime.

Når der ordineres Tarceva, skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse.

Der er ikke påvist nogen gavnlig effekt på overlevelse eller andre kliniske relevante effekter hos patienter med EGFR-negative tumorer (se pkt. 5.1).

Pancreas-cancer:

Tarceva i kombination med gemcitabin er indiceret til behandling af patienter med metastatisk pancreas-cancer.

Når der ordineres Tarceva ordineres skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos patienter med lokalt fremskreden sygdom er der ikke vist en forlænget overlevelse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tarceva skal administreres under opsyn af en læge med erfaring i anvendelsen af antineoplastiske lægemidler.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

Den anbefalede dosis af Tarceva er 150 mg, som tages mindst en time før eller to timer efter indtagelse af føde.

Pancreas-cancer:

Den anbefalede daglige dosis af Tarceva er 100 mg, som tages mindst én time før eller to timer efter indtagelse af føde, i kombination med gemcitabin (se produktresuméet for gemcitabin for pancreas-cancer indikationen).

Hos patienter, som ikke får udslæt inden for de første 4-8 uger af behandlingen, skal den videre behandling med Tarceva genovervejes (se pkt. 5.1).

Hvis dosisjustering er nødvendig, skal dosis reduceres med 50 mg ad gangen (se pkt. 4.4).

Tarceva findes i styrker på 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Samtidig anvendelse af CYP3A4 substrater og modulatorer kan kræve justering af dosis (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion: Erlotinib udskilles ved hepatisk metabolisme og biliær udskillelse. Der bør udvises forsigtighed, når Tarceva bliver administreret til patienter med nedsat leverfunktion. Dette bør udvises, selvom eksponeringen af erlotinib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var lignende den, der blev set hos patienter med sufficient leverfunktion. Hvis der opstår alvorlige bivirkninger, bør det overvejes at reducere dosis eller afbryde Tarcevabehandlingen. Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med svær leverdysfunktion (ASAT og ALAT > 5 x ULN). Anvendelse af Tarceva til patienter med svær leverdysfunktion anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion: Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (koncentrationen af serumkreatinin >1,5 gang den øvre referencegrænse). På basis af farmakokinetiske data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Anvendelse af Tarceva til patienter med svær nedsat nyrefunktion anbefales ikke.

Anvendelse til børn: Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter under 18 år. Anvendelse af Tarceva til børn anbefales ikke.

Rygere: Det er vist, at erlotinib-eksponeringen reduceres med 50-60 % ved cigaretrykning. Hos NSCLC-patienter, som er rygere, var den maksimale tolererede dosis af Tarceva 300 mg. Virkning og langtidssikkerheden af en dosis, der er højere end den anbefalede initiale dosis er ikke fastslået hos patienter, der fortsætter med at ryge (se pkt. 4.5 og 5.2). Rygere skal derfor rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib er reduceret hos rygere sammenlignet med ikke-rygere.

4.3 Kontraindikationer

Svær overfølsomhed over for erlotinib eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potente induktorer af CYP3A4 kan nedsætte virkningen af erlotinib, mens potente hæmmere af CYP3A4 kan medføre øget toksicitet. Samtidig behandling med disse stoffer skal undgås (se pkt. 4.5). Rygere skal rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib hos rygere er væsentligt reduceret sammenlignet med ikke-rygere. Graden af reduktion er sandsynligvis klinisk signifikant (se pkt.4.5).

I usædvanlige tilfælde er der rapporteret om interstitiel lungesygdom (ILD)-lignende hændelser, inklusive dødsfald, hos patienter, som modtog Tarceva som behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), pancreas-cancer eller andre fremskredne solide tumorer. I det pivotale studie BR.21 ved NSCLC var hyppigheden af ILD-lignende hændelser (0,8 %) den samme i både placebo- og Tarceva-gruppen. I pancreas-cancerstudiet (kombination med gemcitabin) var incidensen af ILD-lignende hændelser 2,5 % i gruppen med Tarceva plus gemcitabin *versus* 0,4 % i gruppen behandlet med placebo plus gemcitabin. Den samlede hyppighed hos Tarceva-behandlede patienter fra alle studier (inklusive ukontrollerede studier og studier med samtidig kemoterapi) er ca. 0,6 % sammenlignet med 0,2 % hos patienter i placebo-behandling. De rapporterede diagnoser hos patienter med mistanke om ILD-lignende hændelser omfattede pneumonitis, strålepneumonitis, allergisk pneumonitis, interstitiel pneumoni, interstitiel lungesygdom, obliterativ bronkiolitis, pulmonal fibrose,

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis og lungeinfiltrater. Symptomerne opstod få dage til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Tarceva. Konfunderende eller medvirkende faktorer som f.eks. samtidig eller tidligere kemoterapi, tidligere stråleterapi, præ-eksisterende parenkymatisk lungesygdom, metastatisk lungesygdom eller lungeinfektioner var hyppige.

Afhængig af den diagnostiske evaluering skal behandling med Tarceva stoppes hos patienter, som udvikler akutte nye og/eller progredierende, uforklarlige lungesympotomer, som f.eks. dyspnø, hoste og feber. Patienter, der bliver behandlet samtidig med erlotinib og gemcitabin, bør kontrolleres omhyggeligt for risikoen for udvikling af ILD-lignende toksicitet. Hvis diagnosen ILD stilles, skal Tarceva seponeres, og passende behandling om nødvendigt initieres (se pkt. 4.8).

Diarré er forekommet hos ca. 50 % af patienterne, der modtager Tarceva, og moderat eller svær diarré bør behandles med f.eks. loperamid. I nogle tilfælde kan det blive nødvendigt at reducere dosis. I de kliniske studier blev dosis reduceret med 50 mg ad gangen. Reduktion af dosis med 25 mg ad gangen er ikke undersøgt. Hvis der kommer svær eller persistent diarré, kvalme, anoreksi eller opkastning, ledsaget af dehydrering, skal behandlingen med Tarceva stoppes, og dehydreringen skal behandles på passende måde (se pkt. 4.8). Hypokaliæmi og nyreinsufficiens (herunder fatale tilfælde) er sjældent rapporteret. Nogle tilfælde var sekundære til svær dehydrering på grund af diarré, opkastning og/eller appetitløshed mens andre tilfælde opstod i forbindelse med konkomitant kemoterapi. I sværere og mere vedvarende tilfælde af diarré, eller tilfælde, der fører til dehydrering, specielt hos grupper af patienter med forværede risikofaktorer (samtidig medicinering, symptomer eller sygdomme eller andre prædisponerede tilstande herunder høj alder) skal behandlingen med Tarceva afbrydes. Passende foranstaltninger bør initieres for intensivt at rehydrere patienterne intravenøst. Desuden skal nyrefunktionen og serumelektrolytter herunder kalium kontrolleres hos patienter med risiko for dehydrering.

Sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder fatale) er blevet rapporteret under anvendelsen af Tarceva. Konfunderende faktorer har indbefattet tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotiske lægemidler. Hos disse patienter bør det derfor overvejes at teste leverfunktionen periodisk. Administrationen af Tarceva bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen (se pkt. 4.8). Tarceva anbefales ikke til patienter med svær leverdysfunktion.

Patienter, som får Tarceva, har en øget risiko for udvikling af gastrointestinal perforation, hvilket blev observeret med en frekvens som "ikke almindelig". Patienter som samtidig får anti-angiogenetiske lægemidler, kortikosteroider, NSAID og /eller taxanbaseret kemoterapi eller som tidligere har haft mavesår eller divertikelsygdom, har en forøget risiko. Tarceva skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler gastrointestinal perforation (se pkt. 4.8).

Tilfælde af bulløs, blærefyldt og eksfoliativ hud er set, inklusive meget sjældne tilfælde, angiveligt af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var fatal (se pkt 4.8). Behandling med Tarceva skal pauseres eller seponeres, hvis patienten får alvorlig bulløs, blærefyldt eller eksfoliativ hud.

Meget sjældne tilfælde af corneaperforation eller -ulceration er rapporteret ved brug af Tarceva. Andre øjensygdomme, inklusiv abnorm vækst af øjenvipper, keratoconjunctivitis sicca eller keratitis er set i forbindelse med behandling med Tarceva. Dette er også risikofaktorer for corneaperforation eller -ulceration. Behandling med Tarceva skal pauseres eller seponeres, hvis patienterne får akutte eller forværring af øjensygdomme, såsom smerter i øjet (se pkt. 4.8).

Tabletterne indeholder lactose og må ikke gives til patienter med arvelig galactoseintolerans, Lapp lactase deficit eller glucose-galactosemalabsorption.

Erlotinibs opløselighed reduceres ved en pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, som eksempelvis protonpump hæmmere, H₂-antagonister og antacida, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Når Tarceva administreres samtidig med

disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstabet. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør undgås. Virkningen af samtidig administration af erlotinib med H₂-antagonister kendes ikke; men det er sandsynligt, at biotilgængelighed vil være mindsket. Disse kombinationer bør derfor undgås (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Erlotinib er en potent hæmmer af CYP1A1 og en moderat hæmmer af CYP3A4 og CYP2C8 samt en stærk hæmmer af glukoronideringen af UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiske relevans af den stærke hæmning af CYP1A1 kendes ikke på grund af en meget begrænset ekspression af CYP1A1 i humant væv.

Når erlotinib blev administreret samtidig med ciprofloxacin, som er en moderat CYP1A2-hæmmer, blev erlotinibeksponeringen [AUC] øget signifikant med 39 %, mens der ikke blev observeret signifikant ændring i C_{max} . Ligeledes blev den aktive metabolits eksponering øget med 60 % og 48 % for henholdsvis AUC og C_{max} . Den kliniske betydning af denne stigning er ikke blevet fastslået. Der skal udvises forsigtighed, når ciprofloxacin eller potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin) kombineres med erlotinib. Hvis der observeres uønskede hændelser, der er relateret til erlotinib, kan erlotinibdosis reduceres.

Forbehandling eller samtidig administration af Tarceva ændrede ikke clearance af de prototypiske CYP3A4-substrater, midazolam og erythromycin, men nedsatte tilsyneladende den orale biotilgængelighed af midazolam med op til 24 %. I et andet klinisk studie blev det vist, at erlotinib ikke påvirkede farmakokinetikken af det samtidigt administrerede CYP3A4/2C8-substrat paclitaxel. Signifikante interaktioner ved clearance af andre CYP3A4-substrater er derfor usandsynlig.

Hæmningen af glukoronideringen kan forårsage interaktioner med lægemidler, som er substrater for UGT1A1, og som kun elimineres via denne udskillelsesvej. Patienter med lavt ekspressionsniveau af UGT1A1 eller med genetiske glukoronidiseringssygdomme (f.eks. Gilberts sygdom) kan have forhøjede serumkoncentrationer af bilirubin og skal behandles med forsigtighed.

Erlotinib metaboliseres i leveren ved hjælp af de humane, hepatiske cytokromer, primært CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme ved hjælp af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af CYP1B1 i tumurvæv bidrager også potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib. Der kan forekomme potentielle interaktioner med aktive stoffer, som metaboliseres af eller er hæmmere eller induktorer af disse enzymer.

Potente hæmmere af CYP3A4-aktivitet nedsætter metabolismen af erlotinib og øger plasmakoncentrationerne af erlotinib. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og ketoconazol (200 mg oralt to gange daglig i 5 dage), en potent CYP3A4-hæmmer, en øgning af erlotinib-eksponeringen (86 % af AUC og 69 % af C_{max}). Der skal derfor iagttages forsigtighed, når erlotinib kombineres med en potent CYP3A4-hæmmer, f.eks. med antimykotika af azol-gruppen (dvs. ketoconazol, itraconazol og voriconazol), proteasehæmmere, erytromycin eller claritromycin. Om nødvendigt skal dosis af erlotinib reduceres, specielt hvis der observeres toksicitet.

Potente induktorer af CYP3A4 aktivitet øger metabolismen af erlotinib og nedsætter plasmakoncentrationen af erlotinib signifikant. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og rifampicin (600 mg oralt én gang daglig i 7 dage), en potent CYP3A4 induktor, en reduktion på 69 % af den mediane erlotinib AUC. Samtidig administration af rifampicin med en enkelt 450 mg Tarceva-dosis medførte en middel erlotinib-eksponering (AUC) på 57,5 % af den eksponering, der blev opnået efter en enkelt 150 mg Tarceva-dosis uden behandling med rifampicin. Samtidig administration af Tarceva med induktorer af CYP3A4 bør derfor undgås. For patienter, som behøver samtidig behandling med Tarceva og en potent CYP3A4-induktor, som f.eks. rifampicin, bør

det overvejes at hæve dosis til 300 mg, med tæt monitorering af patienten (herunder nyre- og leverfunktionen samt serumelektrolytter). Hvis det bliver tolereret godt i mere end 2 uger, kan det overvejes at hæve dosis yderligere til 450 mg under fortsat tæt kontrol. Nedsat eksponering kan også forekomme med andre induktorer f.eks. phenytoin, carbamazepin, barbiturater eller prikbladet perikon (*hypericum perforatum*). Der skal iagttages forsigtighed, når disse aktive stoffer kombineres med erlotinib. Om muligt bør der overvejes andre behandlinger uden kraftig CYP3A4 inducerende aktivitet.

I kliniske studier er der rapporteret om stigninger i International Normalized Ratio (INR) og blødninger, inklusive gastrointestinal blødning, hvoraf nogle har været i forbindelse med administration af warfarin (se pkt. 4.8) og nogle med samtidig administration af NSAIDs. Patienter, som tager warfarin eller andre coumarinderivater af antikoagulantia, skal kontrolleres regelmæssigt for ændringer i protrombintid eller INR.

Resultaterne fra et farmakokinetisk interaktionsstudie indikerede efter 24 timer en signifikant reduktion af AUC_{inf} , C_{max} samt plasmakoncentration på henholdsvis 2,8; 1,5 og 9 gange efter administration af Tarceva hos rygere sammenlignet med ikke-rygere (se pkt. 5.2). Patienter, som stadig ryger, skal derfor opfordres til at stoppe med at ryge så tidligt så muligt inden behandlingen med Tarceva initieres, idet plasmakoncentrationerne ellers reduceres. Den kliniske effekt af denne nedsatte eksponering er ikke formelt blevet vurderet, men den er sandsynligvis klinisk signifikant.

Erlotinib er substrat for P-glycoprotein lægemiddeltransportøren. Samtidig administration af P-glycoproteinhæmmere, f.eks. cyclosporin og verapamil kan medføre ændret distribution og/eller ændret elimination af erlotinib. Konsekvenserne af denne interaktion for f.eks. CNS-toksicitet kendes ikke. Der skal iagttages forsigtighed i sådanne situationer.

Erlotinibs opløselighed reduceres ved en pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Samtidig administration af erlotinib med omeprazol, som er en syrepumpehæmmer, nedsætter erlotinibeksponering [AUC] og maksimumkoncentrationen [C_{max}] med henholdsvis 46 % og 61 %. Der var ingen ændring i T_{max} eller halveringstiden. Samtidig administration af Tarceva med 300 mg ranitidin, en H₂-receptor-antagonist, nedsatte erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] med henholdsvis 33 % og 54 %. Når Tarceva administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstabet. Hvis Tarceva derimod blev administreret forskudt enten 2 timer før eller 10 timer efter 150 mg ranitidin 2 gange daglig, blev erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] kun reduceret med henholdsvis 15 % og 17 %. Virkningen af antacida på absorptionen af erlotinib er ikke undersøgt, men absorptionen kan nedsættes, hvilket medfører lavere plasmakoncentrationer. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør derfor undgås. Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis. Hvis det overvejes at give ranitidin, bør det administreres forskudt; dvs. Tarceva skal administreres mindst 2 timer før eller 10 timer efter ranitidindosering.

I et fase 1b-studie var der ingen signifikant virkning af gemcitabin på erlotinibs farmakokinetik og heller ingen signifikant virkning af erlotinib på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib øger koncentrationen af platin. I et klinisk studie førte samtidig anvendelse af erlotinib med carboplatin og paclitaxel til en øget total platinum AUC_{0-48} på 10,6 %. Selvom det er statistisk signifikant, bliver størrelsen af denne forskel ikke betragtet som klinisk relevant. I klinisk praksis kan der være andre co-faktorer, der medfører en øget eksponering for carboplatin, så som nyreinsufficiens. Der var ingen signifikante virkninger af carboplatin eller paclitaxel på erlotinibs farmakokinetik.

Capecitabin kan øge koncentrationen af erlotinib. Ved administration af erlotinib i kombination med capecitabin er der set en statistisk signifikant stigning i erlotinib AUC og en mindre stigning i C_{max} sammenlignet med de værdier, der blev observeret i et andet studie, hvor erlotinib blev administreret som enkeltstof. Der var ingen signifikant virkning af erlotinib på capecitabins farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ingen studier om anvendelsen af erlotinib hos gravide kvinder. I dyreforsøg er der vist nogen reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt. Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at undgå graviditet, mens de tager Tarceva. Der skal anvendes effektiv antikonception under behandlingen og i mindst 2 uger efter behandlingens afslutning. Behandlingen bør kun fortsættes hos gravide, hvis fordelen hos moderen opvejer risikoen for fostret.

Det vides ikke, om erlotinib udskilles i modermælk. På grund af den potentielle fare for fostret, skal mødre rådes til ikke at amme, mens de tager Tarceva.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Erlotinib er dog ikke forbundet med påvirkning af mentale funktioner.

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungecancer (enkeltstof administration af Tarceva):

I et randomiseret dobbelt blindet studie (BR.21: Administration af Tarceva som anden-linje behandling), var udslæt (75 %) og diarré (54 %) de hyppigst rapporterede bivirkninger. De fleste var af grad 1/2, og intervention var ikke nødvendig. Udslæt og diarré af grad 3/4 forekom hos hhv. 9 % og 6 % af de Tarceva-behandlede patienter, og hver af dem medførte afbrydelse af behandlingen hos 1 % af patienterne. Udslæt og diarré nødvendiggjorde reduktion af dosis hos hhv. 6 % og 1 % af patienterne. I studie BR.21 var den mediane tid indtil starten af udslæt 8 dage og den mediane tid indtil starten af diarré 12 dage.

Som regel forekommer udslæt som milde eller moderate erytematøse eller papulopustuløse udslæt, som kan forekomme eller forværres på solesponerede områder. For patienter, som udsættes for sollys, vil brug af beskyttende påklædning og/eller solbeskyttelsescreme (fx mineralholdig) være tilrådelig.

De bivirkninger, som i det pivotale studie BR.21 optrådte hyppigere (≥ 3 %) hos Tarceva-behandlede patienter end hos patienter, som fik placebo, og som optrådte hos mindst 10 % af patienterne i Tarceva-gruppen, er sammenfattet i henhold til National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade i tabel 1.

Tabel 1: Meget almindelige bivirkninger i studie BR.21

NCI-CTC grad	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA term	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Anoreksi	52	8	1	38	5	<1

NCI-CTC grad	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA term	%	%	%	%	%	%
<i>Øjne</i>						
Konjunktivitis	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Dyspnø	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0
<i>Mave-tarmkanalen</i>						
Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Opkastning	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Mavesmerter	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Tør hud	12	0	0	4	0	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>						
Træthed	52	14	4	45	16	4

* Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis..

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

***Udslæt herunder dermatitis acneiform.

Ingen nye sikkerhedstegn blev identificeret i et andet dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III studie BO18192 (SATURN), hvor Tarceva blev administreret som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi. SATURN blev gennemført med 889 patienter med fremskreden, recidiverende eller metastatisk NSCLC som opfølgning på første-linje standard platinbaseret kemoterapi.

De hyppigste bivirkninger observeret hos patienter behandlet med Tarceva i studie BO18192, var udslæt og diarré (henholdsvis 49 % og 20 % for alle sværhedsgrader). De fleste var af sværhedsgrad 1/2 og var håndterbare uden indgreb. Udslæt og diarré af sværhedsgrad 3 opstod hos henholdsvis 6 % og 2 % af patienterne. Der blev ikke observeret udslæt og diarré af sværhedsgrad 4. Udslæt og diarré medførte seponering af Tarceva hos henholdsvis 1 % og < 1 % af patienterne. Dosisjustering (afbrydelse eller reduktion) på grund af udslæt eller diarré var nødvendig hos henholdsvis 8,3 % og 3 % af patienterne.

Pancreas-cancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin):

De mest almindelige bivirkninger hos patienter med pancreas-cancer, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin i det pivotale studie PA.3, var træthed, udslæt og diarré. I gruppen, som fik Tarceva plus gemcitabin, blev der rapporteret om udslæt og diarré af grad 3/4 hos 5 % af patienterne. Den mediane tid til starten af udslæt og diarré var hhv. 10 og 15 dage. Både udslæt og diarré medførte dosisreduktion hos 2 % af patienterne og afbrydelse af studiet hos op til 1 % af patienterne, som fik Tarceva plus gemcitabin.

Bivirkninger, som i det pivotale studie PA.3 optrådte hyppigere (≥ 3 %) hos patienter behandlet med Tarceva 100 mg plus gemcitabin end hos patienter behandlet med placebo plus gemcitabin, og som

optrådte hos mindst 10 % af patienterne i gruppen, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin, er sammenfattet i tabel 2 i henhold til National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabel 2: Meget almindelige bivirkninger i studie PA.3 (100 mg gruppen)

NCI-CTC Grad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA termer	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>						
Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolisme og ernæring</i>						
Vægttab	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiske forstyrrelser</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervesystemet</i>						
Hovedpine	15	<1	0	10	0	0
Neuropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>						
Hoste	16	0	0	11	0	0
<i>Mave-tarmkanalen</i>						
Diarré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud og subkutane væv</i>						
Udslæt***	69	5	0	30	1	0
Alopeci	14	0	0	11	0	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>						
Pyreksi	36	3	0	30	4	0
Træthed	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

* Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis.

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

*** Udslæt herunder dermatitis acneiform.

Andre observationer:

Sikkerhedsevalueringen af Tarceva er baseret på data fra mere end 1200 patienter, der blev behandlet med mindst en dosis Tarceva på 150 mg som monoterapi, og på data fra mere end 300 patienter, som fik Tarceva 100 eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Følgende betegnelser anvendes for at graduere bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); ikke almindelig (>1/1.000, <1/100); sjælden (>1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), herunder enkeltstående indberetninger.

Følgende bivirkninger er blevet observeret hos patienter, som fik Tarceva som enkeltstof og hos patienter, som fik Tarceva samtidig med kemoterapi. Meget almindeligt forekommende bivirkninger fremgår af tabel 1 og 2, mens bivirkninger med anden hyppighed er sammenfattet herunder:

Mave-tarmkanalen:

Almindelig: Gastrointestinal blødning. I kliniske studier har nogle tilfælde været forbundet med samtidig administration af warfarin (se pkt. 4.5) og nogle gange med samtidig administration af NSAIDs.

Ikke almindelig: Gastrointestinale perforationer.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Alopeci.

Almindelig (i PA.3): Tør hud.

Almindelig: Panaritium.

Ikke almindelig: Hirsutisme, øjenbrynforandringer og skrøbelige og løse negle.

Ikke almindelig: Milde hudreaktioner såsom hyperpigmentering.

Meget sjælden: Mulige tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var fatal.

Lever og galdeveje:

Meget almindelig (i PA.3)

Almindelig (i BR.21): Abnorme leverfunktionstests (inklusive øget alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin). Stigningerne var normalt af let eller moderat sværhedsgrad, forbigående eller forbundet med levermetastaser.

Sjælden: Der er rapporteret om sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder fatale) under anvendelsen af Tarceva. De konfunderende faktorer har indbefattet tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotiske lægemidler (se pkt. 4.4).

Øjne:

Almindelig: Keratitis.

Almindelig: Conjunctivitis i studie PA.3.

Ikke almindelig: Ændringer i øjenvipperne (herunder indadgroende øjenvipper, forøget vækst og fortykkelse af øjenvipper).

Meget sjælden: Corneaulceration og -perforationer.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Almindelig: Epistaxis.

Ikke almindelig: Alvorlig interstitiel lungesygdom (ILD), inklusive dødsfald, hos patienter, som fik Tarceva som behandling af NSCLC eller andre fremskredne solide tumorer (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Orale enkelt-doser af Tarceva på op til 1000 mg erlotinib til raske frivillige og op til 1600 mg til cancerpatienter er blevet tolereret. Gentagne doser á 200 mg to gange daglig blev tolereret dårligt af raske frivillige efter kun få dages administration. På basis af data fra disse studier kan der forekomme svære, uønskede hændelser som f.eks. diarré, udslæt og muligvis øget aktivitet af leveraminotransferaser i doser over den anbefalede dosis. Hvis der er mistanke om overdosering, skal Tarceva seponeres, og symptomatisk behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk stof, ATC-kode: L01XE03

Erlotinib er en epidermal vækstfaktorreceptor/human epidermal vækstfaktorreceptor type 1 (EGFR også kendt som HER1) tyrosinkinase-hæmmer. Erlotinib hæmmer effektivt den intracellulære phosphorylering af EGFR. EGFR udtrykkes på celleoverfladen af normale celler og cancerceller. I non-kliniske modeller medfører hæmning af EGFR phosphotyrosin celledød og/eller celledød.

Ikke-småcellet lungecancer (enkeltstof administration af Tarceva):

Vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi:

Virkingen og sikkerheden af Tarceva som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi for NSCLC blev demonstreret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BO18192, SATURN). Dette studie blev gennemført med 889 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som ikke progredierede efter 4 cyklusser platinbaseret dublet kemoterapi. Patienterne blev randomiserede i forholdet 1:1 til behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt én gang dagligt indtil sygdomsprogression. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) hos alle patienter og hos patienter med en EGFR IHC positiv tumor. Demografiske karakteristika og sygdomskaraktistika ved basislinje var afbalancerede mellem de to behandlingsarme. Patienter med ECOG Performance Status >1 eller signifikant lever eller nyre co-morbiditet blev ikke inkluderet i studiet.

Resultater - ITT populationen:

Den primære PFS analyse hos alle patienter (n = 889) viste en PFS hazard ratio (HR) på 0,71 (95 % konfidensinterval, 0,62 til 0,82; p < 0,0001) hos Tarcevagrupperen i forhold til placebogruppen. Den gennemsnitlige PFS var 22,4 uger i Tarcevagrupperen sammenlignet med 16,0 uger i placebogruppen. PFS resultater blev bekræftet ved en uafhængig gennemgang af scanningerne. Data for livskvalitet antydede ikke en skadelig virkning af erlotinib sammenlignet med placebo.

En PFS-HR på 0,69 (95 % konfidensinterval: 0,58 til 0,82; p < 0,0001) blev observeret hos den co-primære patientpopulation med EGFR IHC positive tumorer (n = 621). Den gennemsnitlige PFS var 22,8 uger i Tarcevagrupperen (interval fra 0,1 til 78,9 uger) sammenlignet med 16,2 uger i placebogruppen (interval fra 0,1 til 88,1 uger). PFS andelen ved 6 måneder var henholdsvis 27 % og 16% for Tarceva og placebo.

Med hensyn til det sekundære endepunkt for samlet overlevelse var HR 0,81 (95 % konfidensinterval: 0,70 til 0,95; p = 0,0088). Den mediane totale overlevelse var 12,0 måneder i Tarcevagrupperen *versus* 11,0 måneder i placebogruppen.

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer havde den største fordel (n = 49, PFS-HR = 0,10, 95 % konfidensinterval, 0,04 til 0,25, p < 0,0001). Hos patienter med EGFR-vildtype tumorer (n = 388) var PFS-HR 0,78 (95 % konfidensinterval: 0,63 til 0,96; p = 0,0185) og HR for den totale overlevelse var 0,77 (95 % konfidensinterval: 0,61 til 0,97; p = 0,0243).

- Patienter med stabil sygdom efter kemoterapi:

Patienter med stabil sygdom (SD) (n = 487) havde en PFS-HR på 0,68 (95 % konfidensinterval: 0,56 til 0,83; p < 0,0001; median 12,1 uger i Tarcevagrupperen og 11,3 uger i placebogruppen) og en samlet overlevelses-HR på 0,72 (95 % konfidensinterval: 0,59 til 0,89; p = 0,0019; median 11,9 måneder i Tarcevagrupperen og 9,6 måneder i placebogruppen).

Effekten på samlet overlevelse blev undersøgt på tværs af forskellige subgrupper af patienter, som havde stabil sygdom og fik Tarceva. Der blev ikke vist større kvalitative forskelle mellem patienter med planocellulært karcinom (HR = 0,67, 95 % konfidensinterval: 0,48 til 0,92) og ikke planocellulært karcinom (HR = 0,76, 95 % konfidensinterval: 0,59 til 1,00) og mellem patienter med EGFR-aktiverende mutationer (HR = 0,48, 95 % konfidensinterval: 0,14 til 1,62) og uden EGFR-aktiverende mutationer (HR = 0,65, 95 % konfidensinterval: 0,48 til 0,87).

Behandling efter svigt af mindst et tidligere kemoterapibehandlingsregime:

Virkning og sikkerhed af Tarceva som anden- og tredje-linje behandling blev dokumenteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BR.21) hos 731 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter behandlingssvigt af mindst et kemoterapiregime. Patienterne blev randomiserede i forholdet 2:1 til behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt én gang daglig. Studieendepunkterne omfattede samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse (PFS), responsrate, varighed af respons, tid indtil forværring af lungecancerrelaterede symptomer (hoste, dyspnø og smerter), og sikkerhed. Det primære endepunkt var overlevelse.

De demografiske karakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Ca. to tredjedele af patienterne var mænd og ca. en tredjedel havde en baseline ECOG performance status (PS) på 2 og 9 % havde en baseline ECOG PS på 3. Henholdsvis 93 % og 92 % af alle patienter i Tarceva- og placebogrupperne havde tidligere fået et platin-indeholdende regime, og hhv. 36 % og 37 % af alle patienter havde tidligere fået taxan-terapi.

Den justerede hazard ratio (HR) for død i Tarceva-gruppen i forhold til placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensinterval; 0,60 til 0,87) ($p = 0,001$). Efter 12 måneder var hhv. 31,2 % og 21,5 % i live i Tarceva- og placebogruppen. Den mediane overlevelse forbedredes med 42,5 % og var 6,7 måneder i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval: 5,5 til 7,8 måneder) sammenlignet med 4,7 måneder i placebogruppen (95 % konfidensinterval: 4,1 til 6,3 måneder).

Virkingen på samlet overlevelse blev undersøgt i forskellige patientundergrupper. Virkingen af Tarceva på samlet overlevelse var sammenlignelig hos patienter med baseline performance status (ECOG) på 2-3 (HR = 0,77; konfidensinterval 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73; konfidensinterval 0,6-0,9), mandlige patienter (HR = 0,76; konfidensinterval 0,6-0,9) eller kvindelige patienter (HR = 0,80; konfidensinterval 0,6-1,1), patienter < 65 år (HR = 0,75; konfidensinterval 0,6-0,9) eller ældre patienter (HR = 0,79; konfidensinterval 0,6-1,0), patienter med ét tidligere regime (HR = 0,76; konfidensinterval 0,6-1,0) eller mere end ét tidligere regime (HR = 0,75; konfidensinterval 0,6-1,0), kaukasiere (HR = 0,79; konfidensinterval 0,6-1,0) eller asiatiske patienter (HR = 0,61; konfidensinterval 0,4-1,0), patienter med adenokarcinom (HR = 0,71; konfidensinterval 0,6-0,9) eller planocellulært karcinom (HR = 0,67; konfidensinterval 0,5-0,9), men ikke hos patienter med anden histologi (HR 1,04; konfidensinterval 0,7-1,5), patienter med stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,92; konfidensinterval 0,7-1,2) eller < stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,65; konfidensinterval 0,5-0,8). Patienter, der aldrig har røget havde en større effekt af erlotinib (overlevelse HR = 0,42; konfidensinterval 0,28-0,64) sammenlignet med rygere eller ex-rygere (HR = 0,87; konfidensinterval 0,71-1,05).

EGFR-ekspressionen er kendt hos 45 % af patienterne. Hazard ratio for patienter med EGFR-positive tumorer var 0,68 (konfidensinterval 0,49-0,94) og 0,93 (konfidensinterval (0,63-1,36) for patienter med EGFR-negative tumorer (defineret ved IHC under anvendelse af EGFR pharmDx kit og definerende EGFR-negativ som farvning af mindre end 10 % tumorcellerne). Hos de resterende 55 % af patienterne med ukendt EGFR-ekspressionsstatus var hazard ratio 0,77 (konfidensinterval 0,61-0,98).

Den mediane PFS var 9,7 uger i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval; 8,4 til 12,4 uger) sammenlignet med 8,0 uger i placebo-gruppen (95 % konfidensinterval; 7,9 til 8,1 uger).

Den objektive responsrate iht. RECIST var 8,9 % i Tarceva-gruppen (95 % konfidensinterval; 6,4 til 12,0 %). De første 330 patienter blev vurderet centralt (responsrate 6,2 %); 401 patienter blev vurderet af investigator (responsrate 11,2 %).

Den mediane responsvarighed var 34,3 uger, spændvidde: 9,7 til 57,6+ uger. Andelen af patienter, som oplevede komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom var hhv. 44,0 % og 27,5 % i Tarceva- og placebo-gruppen ($p = 0,004$).

Der blev også set en forøget overlevelse med Tarceva hos patienter, som ikke opnåede et objektivi tumorespons (iht. RECIST). Evidensen herfor var en hazard ratio for død på 0,82 (95 %

konfidensinterval; 0,68 til 0,99) hos patienter, hvis bedste respons var stabil eller progredierende sygdom.

Sammenlignet med placebo medførte Tarceva symptombedring ved signifikant at forlænge tiden indtil forværring af hoste, dyspnø og smerter.

Pancreas-cancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin i studie PA.3):

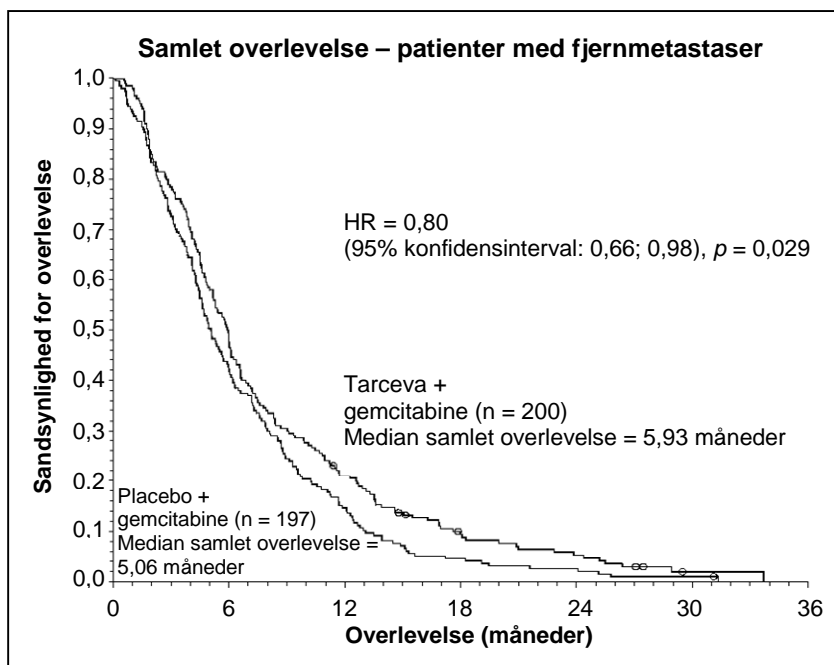
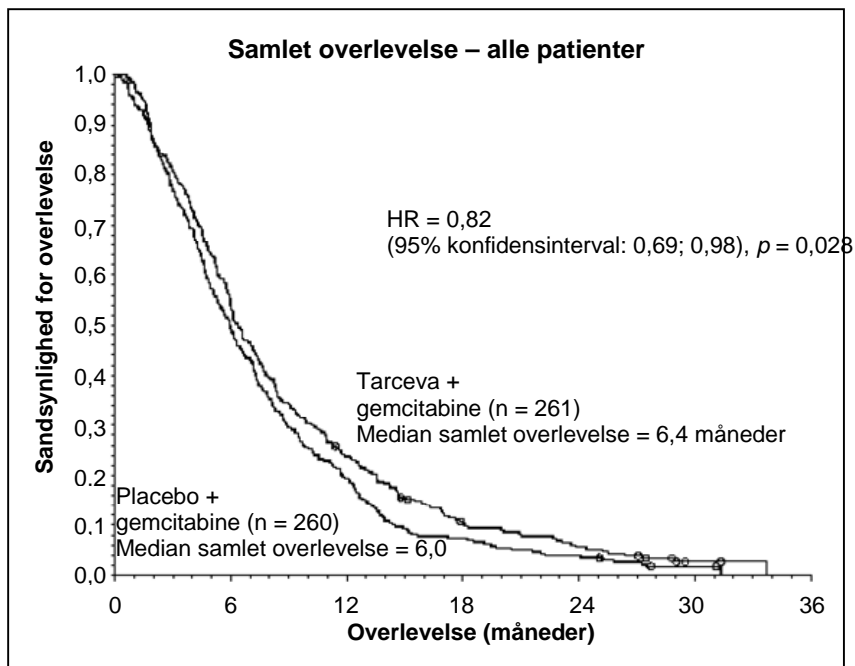
Effekt og sikkerhed af Tarceva i kombination med gemcitabin som 1. linje behandling blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastaserende pancreas-cancer. Patienterne blev randomiseret til kontinuerlig behandling med enten Tarceva eller placebo én gang daglig plus gemcitabin i.v. (1000 mg/m², serie 1 på dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 i en 8 ugers serie; serie 2 og efterfølgende serier på dag 1, 8 og 15 i en 4 ugers serie [vedr. godkendt dosis og doseringsskema for pancreas-cancer se produktresuméet for gemcitabin]). Tarceva eller placebo blev taget oralt én gang daglig indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var samlet overlevelse.

Bortset fra at der var lidt flere kvinder i erlotinib/gemcitabin-armen end i placebo/gemcitabin-armen var demografi og sygdomskaraktistika ved baseline ens for de to behandlingsgrupper, 100 mg Tarceva plus gemcitabin og placebo plus gemcitabin:

Baseline	Tarceva	Placebo
Kvinder	51 %	44 %
ECOG performance status (PS)= 0 ved baseline	31 %	32 %
ECOG performance status (PS)= 1 ved baseline	51 %	51 %
ECOG performance status (PS)= 2 ved baseline	17 %	17 %
Metastaserende sygdom ved baseline	77 %	76 %

Overlevelsen blev evalueret hos intent-to-treat-populationen på grundlag af follow-up-overlevelseshdata. Resultaterne er vist i nedenstående tabel (resultater for gruppen af patienter med metastatisk og lokalt fremskreden sygdom er taget fra en eksploratorisk undergruppeanalyse).

Resultat	Tarceva (måneder)	Placebo (måneder)	Δ (måneder)	Konfidens-interval af Δ	HR	Konfidens-interval of HR	P-værdi
Samlet population							
Median samlet overlevelse	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Middel samlet overlevelse	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastatisk population							
Median samlet overlevelse	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Middel samlet overlevelse	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokalt fremskreden population							
Median samlet overlevelse	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Middel samlet overlevelse	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



En post-hoc analyse viste, at patienter med god klinisk status ved baseline (lav smerte intensitet, god QoL og god PS) kunne opnå mest gavn af behandling med Tarceva. Den gavnlige effekt ses ved tilstedeværelsen af en lav smerte-intensitetsscore.

En post-hoc analyse viste, at patienter, der blev behandlet med Tarceva og fik udslæt, havde en længere samlet overlevelse sammenlignet med patienter, som ikke fik udslæt (median samlet overlevelse 7,2 måneder *versus* 5 måneder, HR:0,61).

90 % af patienterne, der blev behandlet med Tarceva, fik udslæt inden for de første 44 dage. Den mediane tid indtil udslæt var 10 dage.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Efter oral administration af erlotinib opnås peak-plasmakoncentrationer efter ca. 4 timer. Et studie hos raske frivillige estimerede den absolutte biotilgængelighed til 59 %. Eksponeringen efter en oral dosis kan øges ved indtagelse af føde.

Distribution: Erlotinib har et gennemsnitlig tilsyneladende distributionsvolumen på 232 l og fordeles i tumorvæv hos mennesker. I et studie hos 4 patienter (3 med ikke-småcellet lungecancer [NSCLC] og 1 med larynxcancer), som fik 150 mg Tarceva dagligt oralt, viste tumorprøver fra kirurgiske ekscisioner på behandlingsdag 9 en samlet gennemsnitlig koncentration af erlotinib i tumorvæv på 1,185 ng/g væv. Det svarer til et samlet gennemsnit på 63 % (spændvidde: 5-161 %) af peak-plasmakoncentrationerne i steady-state. De primære, aktive metabolitter blev observeret i tumor i en gennemsnitlig koncentration på 160 ng/g væv, hvad der svarer til et samlet gennemsnit på 113 % (spændvidde: 88-130 %) af peak-plasmakoncentrationerne i steady-state. Plasmaproteinbindingen er ca. 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1 glykoproteinsyre (AAG).

Metabolisme: Erlotinib metaboliseres i leveren af de hepatiske, humane cytokromer, primært af CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisering af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af 1B1 i tumorvæv bidrager potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib.

Der er identificeret tre hovedmetaboliske udskillelsesveje: 1) O-demetylering af en eller begge sidekæder, efterfulgt af oxidering til carboxylsyre; 2) oxidering af acetylen gruppen efterfulgt af hydrolyse til arylcarboxylsyre; og 3) aromatisk hydroxylering af phenyl-acetylen gruppen. I ikke-kliniske *in vitro* assays og i *in vivo* tumormodeller har erlotinibs primære metabolitter OSI-420 og OSI-413, som dannes ved O-demetylering af sidekæderne, samme effekt som erlotinib. Plasmakoncentrationerne af metabolitterne er <10 % af erlotinibs plasmakoncentrationer, og har samme farmakokinetik som erlotinib.

Elimination: Erlotinib udskilles hovedsageligt som metabolitter via fæces (>90 %), og kun en mindre del (ca. 9 %) af en oral dosis udskilles renalt. Mindre end 2 % af den oralt administrerede dosis udskilles som moderstoffet. En populationsfarmakokinetisk analyse hos 591 patienter, som fik Tarceva som enkeltstof, viste en gennemsnitlig tilsyneladende clearance på 4,47 l/time med en median halveringstid på 36,2 timer. Det forventes derfor, at plasmakoncentrationen i steady-state opnås efter ca. 7-8 dage.

Farmakokinetik hos specielle populationer:

På basis af populationsfarmakokinetiske analyser var der ingen klinisk, signifikant sammenhæng mellem den forventede tilsyneladende clearance og patienternes alder, legemsvægt, køn og etnisk herkomst. Patientfaktorer, som korrelerede med erlotinibs farmakokinetik, var total serum bilirubin, AAG og rygning. Forhøjede serumkoncentrationer af total bilirubin og AAG-koncentrationer var ledsaget af en reduceret erlotinib-clearance. Den kliniske relevans af disse forskelle er uklar. Rygere havde dog en øget clearance-hastighed. Dette blev bekræftet i et farmakokinetisk studie hos ikke-rygere og hos cigaretrygende raske forsøgspersoner, der fik en enkelt oral erlotinib dosis på 150 mg. Det geometriske middeltal af C_{max} var 1056 ng/ml hos ikke-rygerne og 689 ng/ml hos rygerne med en middelforhold for rygerne i forhold til ikke-rygerne på 65,2 % (95 % konfidensinterval: 44,3 til 95,9; $p=0,031$). Det geometriske middeltal for AUC_{0-inf} var 18726 ng•t/ml hos ikke-rygerne og 6718 ng•t/ml hos rygerne med en middelforhold på 35,9 % (95 % konfidensinterval: 23,7 til 54,3; $p<0,0001$). Det geometriske middeltal for C_{24t} var 288 ng/ml hos ikke-rygerne og 34,8 ng/ml hos rygerne med en middelforhold på 12,1 % (95 % konfidensinterval: 4,82 til 30,2; $p=0,0001$).

I det pivotale fase III-NSCLC-studie opnåede rygere en erlotinibplasmakoncentration ved steady-state på 0,65 µg/ml ($n=16$), hvilket var ca. 2 gange mindre end koncentrationen, som blev opnået hos tidligere rygere eller hos patienter, der aldrig havde røget (1,28 µg/ml, $n=108$). Denne virkning var ledsaget af en 24 % stigning i erlotinibs tilsyneladende plasmaclearance. I et fase I-dosis-eskaleringsstudie hos NSCLC-patienter, som var rygere, indikerede en farmakokinetisk analyse ved steady-state en dosis-proportional stigning i erlotinibeksponeringen, når Tarceva-dosis blev øget fra 150 mg til den maksimale toleransdosis på 300 mg. I dette studie var steady-state-plasmakoncentrationen ved en dosis på 300 mg hos rygere 1,22 µg/ml ($n=17$).

På grundlag af resultaterne af disse farmakokinetiske studier skal rygere rådes til at stoppe med at ryge, mens de tager Tarceva, da plasmakoncentrationerne ellers kan nedsættes.

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser synes tilstedeværelsen af et opioid at øge eksponeringen med ca. 11 %.

Der blev lavet en anden populationsfarmakokinetisk analyse, hvori der indgik erlotinibdata fra 204 patienter med pancreas-cancer, som fik erlotinib plus gemcitabin. Analysen viste, at de kovarianter, som påvirkede clearance af erlotinib hos patienter fra pancreasstudiet var meget lig med dem, som blev set i den tidligere enkeltstof-farmakokinetiske analyse. Der blev ikke fundet nye kovarianteffekter. Samtidig administration af gemcitabin havde ingen effekt på erlotinibs clearance fra plasma.

Der foreligger ingen specifikke studier hos børn eller ældre patienter.

Nedsat leverfunktion: Erlotinib nedbrydes primært i leveren. Hos patienter med solide tumorer og med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriske middeltal for erlotinib- AUC_{0-t} og C_{max} på henholdsvis 27000 ng•t/ml og 805 ng/ml. Hos patienter med sufficient leverfunktion inklusive patienter med primær leverkræft eller levermetastaser var de sammenlignelige værdier 29300 ng•t/ml og 1090 ng/ml. Selvom C_{max} var statistisk signifikant lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, anses forskellen ikke for at være klinisk relevant. Der foreligger ingen data om indvirkningen af alvorlig nedsat leverfunktion på erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetiske analyser ledsagedes øgede serumkoncentrationer af total bilirubin af en langsommere hastighed af erlotinib-clearance.

Nedsat nyrefunktion: Erlotinib og dets metabolitter udskilles i mindre udstrækning gennem nyrerne, da mindre end 9 % af en enkelt dosis udskilles i urinen. I populationsfarmakokinetiske analyser blev der ikke observeret sammenhæng mellem erlotinib-clearance og creatinin-clearance, men der er ingen data tilgængelige hos patienter med creatinin-clearance <15 ml/min.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Virkninger af kronisk behandling, som observeredes hos mindst en dyreart eller i et studie, omfattede virkninger på cornea (atrofi, ulceration), hud (follikulær degeneration og inflammation, rødme og alopeci), ovarier (atrofi), lever (levernekrose), nyre (renal papillær nekrose og tubulær dilatation), mave-tarmkanalen (forsinket gastrisk tømning og diarré). De røde blodlegemeparametre var nedsat og antallet af hvide blodlegemer, primært neutrofile, var forøget. Der var behandlingsrelaterede stigninger af ALAT, ASAT og bilirubin. Disse fund blev observeret ved eksponeringer, som lå betydeligt under klinisk relevante eksponeringer.

På basis af virkningsmekanismen har erlotinib potentialet til at være teratogent. Data fra reproduktionstoksikologiske tests på rotter og kaniner i doser i nærheden af maksimum tolererbar dosis og/eller maternale toksiske doser viste reproduktionstoksiske (embryotoksicitet hos rotter, embryoabsorption og foetotoksicitet hos kanin) og udviklingstoksiske (nedsat vækst af unger og nedsat overlevelse hos rotter) virkninger, men ingen teratogenicitet og ingen påvirkning af fertiliteten. Disse fund observeredes ved klinisk relevante eksponeringer.

Erlotinib blev testet negativ i konventionelle genotoksiske studier. Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier.

Der er observeret en let fototoksisk hudreaktion hos rotter efter UV-bestråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Natriumstivelsesglycolat type A
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat (E470 b)

Tabletovertræk:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Hypromellose (E464)

Brunt påtrykt blæk:

Shellak (E904)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-blister forsejlet med alufolie indeholdende 30 tabletter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

19. september 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 1.1, Modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra EMA

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmovertrukne tabletter
Erlotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

tarceva 25 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg fillovertrukne tabletter
Erlotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmovertrukne tabletter
Erlotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

tarceva 100 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmovertrukne tabletter
Erlotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmovertrukne tabletter
Erlotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

tarceva 150 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmovertrukne tabletter
Erlotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Tarceva 25 mg filmovertrukne tabletter
Tarceva 100 mg filmovertrukne tabletter
Tarceva 150 mg filmovertrukne tabletter
Erlotinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tarceva til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tarceva
3. Sådan skal du tage Tarceva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Tarceva er et lægemiddel som anvendes til behandling af kræft ved at forhindre aktiviteten af et protein, som kaldes epidermal vækstfaktor. Dette protein er involveret i væksten og spredningen af kræftceller.

Du kan få ordineret dette lægemiddel, hvis du har ikke-småcellet lungekræft i et fremskredent stadium. Det kan ordineres, hvis din sygdom stort set forbliver uændret efter den første kemoterapibehandling, eller hvis tidligere kemoterapi ikke har kunnet stoppe sygdommen.

Du kan også få ordineret dette lægemiddel i kombination med et andet lægemiddel ved navn gemcitabin, hvis du har kræft i bugspytkirtlen i et metastatisk stadie.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE TARCEVA

Tag ikke Tarceva

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor erlotinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tarceva.

Vær ekstra forsigtig med at tage Tarceva

- hvis du tager andre lægemidler, som kan øge eller nedsætte mængden af erlotinib i dit blod (f.eks. svampemidler som ketoconazol, proteasehæmmere, erytromycin, claritromycin, phenytoin, carbamazepin, barbiturater, rifampicin, ciprofloxacin, omeprazol, ranitidin eller prikbladet perikon). Disse lægemidler kan i nogle tilfælde nedsætte virkningen eller øge bivirkningerne af Tarceva, og din læge må måske justere din behandling. Din læge vil måske undgå at behandle dig med disse lægemidler, mens du får Tarceva.
- hvis du tager blodfortyndende medicin (som f.eks. warfarin eller andre coumarinderivater), fordi Tarceva kan øge risikoen for blødninger. I så fald vil din læge kontrollere dig regelmæssigt ved hjælp af blodprøver.

Se også "Indtagelse af anden medicin" nedenfor.

Du skal fortælle din læge:

- hvis du pludseligt får vanskeligheder med at trække vejret, ledsaget af hoste eller feber, fordi din læge måske får brug for at behandle dig med andre lægemidler og at stoppe behandlingen med Tarceva.
- hvis du får diarré, fordi din læge måske vil behandle dig med midler mod diarré (f.eks. loperamid).
- omgående hvis du får svær eller vedvarende diarré, kvalme, appetittab eller opkastning, fordi din læge måske vil stoppe behandlingen med Tarceva og måske får behov for at behandle dig på hospitalet.
- hvis du har stærke smerter i maven, alvorlig blæredannelse i huden eller afskallende hud eller akut opståede problemer med øjnene eller forværring af øjenproblemer (fx smerter i øjenene). Din læge kan blive nødt til at pausere eller stoppe behandlingen med Tarceva.

Se også pkt. 4 "Bivirkninger".

Det vides ikke, om Tarceva virker anderledes, hvis din lever eller nyrer ikke fungerer normalt. Behandling med denne medicin anbefales ikke, hvis du har en svær lever- eller nyresygdom. Din læge vil behandle dig med forsigtighed, hvis du lider af en glukoronidiserings sygdom som Gilberts syndrom.

Du tilrådes at stoppe med at ryge, hvis du behandles med Tarceva, da rygning kan nedsætte mængden af medicin i blodet.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept

Brug af Tarceva sammen med mad og drikke

Tag ikke Tarceva sammen med mad.

Børn og unge

Tarceva er ikke undersøgt hos patienter under 18 år. Behandling med denne medicin anbefales ikke til børn og unge.

Graviditet og amning

Undgå graviditet, mens du bliver behandlet med Tarceva. Hvis du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 2 uger efter, du har taget den sidste tablet.

Hvis du bliver gravid, mens du behandles med Tarceva, skal du omgående informere din læge, som vil beslutte, om behandlingen skal stoppes.

Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du må ikke amme, mens du behandles med Tarceva.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tarceva er ikke undersøgt for dets mulige virkninger på evnen til at køre bil, motorcykel, cykel eller betjene værktøj eller maskiner, men det er meget usandsynligt, at behandlingen vil påvirke denne evne.

Vigtige informationer om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Tarceva

Tarceva indeholder en sukkerart, som kaldes lactosemonohydrat. Hvis du har fået at vide af din læge, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, inden du begynder at tage Tarceva.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE TARCEVA

Tag altid Tarceva nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Tabletten skal tages mindst en time før eller to timer efter indtagelse af mad.

Den normale dosis er én Tarceva 150 mg tablet hver dag hvis du har ikke-småcellet lungekræft.

Den normale dosis er én Tarceva 100 mg tablet hver dag, hvis du har kræft i bugspytkirtlen i et metastatisk stadie. Tarceva gives i kombination med gemcitabin.

Din læge kan ændre på dosis med 50 mg ad gangen. Til de forskellige doseringsskemaer findes Tarceva i styrker på 25 mg, 100 mg eller 150 mg.

Hvis du har taget for mange Tarceva filmovertrukne tabletter

Kontakt omgående din læge eller apotek.

Du kan få øgede bivirkninger, og måske stopper din læge behandlingen.

Hvis du har glemt at tage Tarceva:

Hvis du glemmer en eller flere doser af Tarceva, skal du kontakte din læge eller apotek så snart som muligt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at tage Tarceva:

Det er vigtigt, at du bliver ved med at tage Tarceva hver dag så længe, som din læge har ordineret det. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Tarceva kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (som forekommer hos flere end 1 af 10 patienter) er udslæt og diarré samt kløe, tør hud, hårtab, øjenirritation på grund af bindehindebetændelse og bindehindehornhindebetændelse, appetittab, vægttab, kvalme, opkastning, irritation af munden, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, afgang af tarmluft, træthed, feber, kulderystelser, åndedrætsbesvær, hoste, infektion, hovedpine, ændret fornemmelse i huden eller følelsesløshed i ekstremiteterne, depression og abnorme blodprøver for leverfunktionen.

I sjældne tilfælde (forekommer hos mindre end 1 ud af 1000 patienter) blev der observeret leversvigt. Hvis din blodprøve viser alvorlige ændringer i din leverfunktion, kan det være, din læge afbryder din behandling. Vedvarende og svær diarré kan føre til lavt indhold af kalium i blodet samt nedsat nyrefunktion, specielt hvis du samtidig får anden kemoterapibehandling. Hvis du oplever sværere eller vedvarende diarré kontakt da omgående din læge, idet din læge måske får behov for at behandle dig på hospitalet.

Udslæt kan forekomme eller forværres på hudområder, som bliver udsat for sol. Hvis du udsættes for sollys, vil beskyttende påklædning og/eller solbeskyttelsescreme (fx mineralholdig) være tilrådelig.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 af 10 patienter) er blødning fra mave eller tarm, næseblod og øjenirritation på grund af hornhindebetændelse.

Kontakt din læge så snart som muligt, hvis du får en af ovennævnte bivirkninger. I nogle tilfælde vil din læge nedsætte dosis af Tarceva eller stoppe behandlingen.

En ikke almindelig, alvorlig bivirkning (forekommer hos mindre end 1 af 100 patienter) er en sjælden form for lungeirritation, som kaldes interstitiel lungesygdom. Denne sygdom kan også kædes sammen med den naturlige forværring af din sygdom og kan i nogle tilfælde have dødelig udgang. Hvis du får symptomer som f.eks. pludseligt åndedrætsbesvær, ledsaget af hoste eller feber, **skal du omgående kontakte din læge**, da det kan være, du lider af denne sygdom. Din læge kan beslutte at stoppe din behandling med Tarceva permanent.

Der er set hår- og negleforandringer. Disse forandringer var hovedsagelige ikke-alvorlige. De bestod af betændelsesreaktioner omkring neglene (almindelig), øget krops- og ansigtsbehåring fordelt på en mandlig facon (ikke almindelig), forandringer af øjenbryn og øjenlåg (ikke almindelig) samt skrøbelige og løse negle (ikke almindelig).

Hul i mave-tarm-kanalen er set med hyppigheden ”ikke almindelig” (forekommer hos mindre end 1 patient ud af 100). Fortæl det til din læge, hvis du får stærke smerter i maven. Du skal også fortælle lægen, hvis du tidligere har haft mavesår eller udposninger (divertikler) f.eks. på tarmen, da det kan øge risikoen.

Følgende bivirkninger er set meget sjældent (hos færre end 1 ud af 10.000 patienter): Sår eller hul på hornhinden, alvorlig blæredannelse eller afskalning af huden (kan tyde på Stevens-Johnsons syndrom)

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Tarceva efter udløbsdatoen, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Tarceva indeholder:

- **Aktivt stof:** erlotinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg, 100 mg eller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid), afhængigt af styrke.
- **Øvrige indholdsstoffer:**
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat type A, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat
Tabletovertræk: hypromellose, hydroxypropylcellulose, titandioxid, macrogol
Påtrykt blæk:
Tarceva 25 mg: shellac, gult jernoxid
Tarceva 100 mg: shellac, gult jernoxid, sort jernoxid, titandioxid
Tarceva 150 mg, shellac, rød jernoxid

Udseende og pakningsstørrelser

Tarceva 25 mg leveres som hvide til gullige, runde, filmovertrukne tabletter med ”Tarceva 25” og logo påtrykt i gulbrunt på den ene side og fås i pakninger med 30 tabletter.

Tarceva 100 mg leveres som hvide til gullige, runde, filmovertrukne tabletter med ”Tarceva 100” og logo påtrykt i gråt på den ene side og fås i pakninger med 30 tabletter.

Tarceva 150 mg leveres som hvide til gullige, runde, filmovertrukne tabletter med ”Tarceva 150” og logo påtrykt i brunt på den ene side og fås i pakninger med 30 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park:
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

Fremstiller:

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Tarceva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

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

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 40177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 33110 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/YYYY}.

Du kan finde yderligere information om Tarceva på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>.