

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tarceva 25 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Tarceva 25 mg

Eine Filmtablette enthält 25 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weiß bis gelbliche, runde, bikonvexe Tabletten mit einem einseitigen, braun-gelben Aufdruck eines Logos und einem Aufdruck 'Tarceva 25'.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):

Tarceva ist als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist.

Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit EGFR-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Pankreaskarzinom:

Tarceva in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnte ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit Tarceva sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt überwacht werden.

#### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 150 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen.

#### Pankreaskarzinom:

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 100 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit in Kombination mit einer Gemcitabinbehandlung eingenommen (siehe hierzu Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation, SPC] für Gemcitabin für das Anwendungsgebiet Pankreaskarzinom).

Bei Patienten, die innerhalb der ersten 4 - 8 Behandlungswochen keinen Ausschlag (Rash) entwickeln, sollte die weitere Behandlung mit Tarceva überdacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Falls eine Anpassung der Dosis erforderlich ist, sollte diese in Schritten von 50 mg herabgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tarceva ist in den Stärken 25 mg, 100 mg und 150 mg erhältlich.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten und -Modulatoren kann eine Dosisanpassung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Erlotinib wird durch Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung in die Galle eliminiert. Obwohl die Exposition gegenüber Erlotinib sowohl bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7 - 9) als auch bei Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich war, ist bei der Gabe von Tarceva an Patienten mit Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. Bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen sollte eine Dosisverringerung von Tarceva oder eine Unterbrechung der Therapie mit Tarceva in Betracht gezogen werden. Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (AST/SGOT und ALT/SGPT > 5-fach des oberen Normalwertes) durchgeführt. Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (Serumkreatininkonzentration > 1,5-fach des oberen Normalwertes). Aufgrund pharmakokinetischer Daten scheint bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig zu sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Anwendung in der Pädiatrie: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Tarceva in der Pädiatrie wird nicht empfohlen.

Raucher: Das Rauchen von Zigaretten erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib um 50 - 60 %. Die maximal verträgliche Dosis von Tarceva bei Patienten mit NSCLC, die Zigaretten rauchten, betrug 300 mg. Die Wirksamkeit und die Langzeitsicherheit einer Dosierung, die höher als die empfohlenen Anfangsdosierungen ist, wurden bei Patienten, die weiterhin rauchten, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Daher sollte Rauchern geraten werden, das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedriger sind.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Schwere Überempfindlichkeit gegen Erlotinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Stark wirksame Induktoren von CYP3A4 können die Wirksamkeit von Erlotinib reduzieren, wohingegen starke Inhibitoren von CYP3A4 zu erhöhter Toxizität führen können. Die gleichzeitige Behandlung mit dieser Art von Substanzen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Rauchern sollte geraten werden, das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedriger sind. Diese erniedrigten Plasmakonzentrationen sind wahrscheinlich klinisch signifikant (siehe Abschnitt 4.5).

Gelegentlich wurde von ILD(interstitielle Lungenerkrankung)-artigen Ereignissen, einschließlich Todesfällen, bei Patienten berichtet, die wegen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Pankreaskarzinoms oder eines anderen fortgeschrittenen soliden Tumors mit Tarceva behandelt wurden. In der zulassungsrelevanten Studie BR.21 lag die Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sowohl in der Placebogruppe als auch in der Tarceva Gruppe bei 0,8 %. In der Pankreaskarzinom-Studie in Kombination mit Gemcitabin betrug die Inzidenz ILD-artiger Ereignisse in der Tarceva plus Gemcitabin-behandelten Gruppe 2,5 % versus 0,4 % in der Gruppe, die Placebo plus Gemcitabin erhielt. Die Gesamtinzidenz dieser Erkrankung betrug in allen Studien bei den mit Tarceva behandelten Patienten (einschließlich nicht kontrollierter Studien sowie Studien mit gleichzeitig angewendeter Chemotherapie) zirka 0,6 %, im Vergleich zu 0,2 % bei Patienten unter Placebo. Die bei Patienten mit Verdacht auf ILD-artige Ereignisse berichteten Diagnosen waren: Pneumonitis, Strahlungspneumonitis, Hypersensitivitätspneumonitis, interstitielle Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans, Lungenfibrose, akute respiratorische Insuffizienz (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Alveolitis und Lungeninfiltrat. Die Symptome traten einige Tage bis mehrere Monate nach Beginn der Therapie mit Tarceva auf. Störfaktoren bzw. ergänzende Faktoren, wie beispielsweise eine begleitende oder zuvor durchgeführte Chemotherapie, eine vorausgegangene Strahlentherapie, eine vorbestehende Lungenparenchymerkrankung, Lungenmetastasen oder eine Lungeninfektion, traten zahlreich auf.

Bei Patienten mit akut auftretenden neuen und/oder unerklärlichen progredienten Lungensymptomen wie Dyspnoe, Husten und Fieber, sollte die Behandlung mit Tarceva unterbrochen werden bis eine diagnostische Abklärung erfolgt ist. Patienten, die gleichzeitig mit Erlotinib und Gemcitabin behandelt werden, sollten sorgfältig auf die mögliche Entwicklung einer ILD-artigen Toxizität überwacht werden. Falls eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert wird, sollte Tarceva abgesetzt und bei Bedarf eine geeignete Therapie in die Wege geleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei etwa 50 % der Patienten, die Tarceva erhalten haben, trat Diarrhö auf, die bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung z.B. mit Loperamid behandelt werden sollte. In manchen Fällen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. In den klinischen Studien wurden die Dosierungen in Schritten von 50 mg herabgesetzt. Die schrittweise Dosisreduktion um 25 mg wurde nicht untersucht. Falls ein Patient an schweren oder anhaltenden Formen von Diarrhö, Übelkeit, Appetitverlust oder Erbrechen leidet, die mit Dehydrierung verbunden sind, sollte die Therapie mit Tarceva unterbrochen und geeignete Maßnahmen zur Behandlung der Dehydrierung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8). Es gab seltene Berichte von Hypokaliämie und Nierenversagen (einschließlich Todesfälle). Einige Fälle traten nach einer schweren Dehydrierung in Folge von Diarrhö, Erbrechen und/oder Anorexie auf, während andere Fälle zusammen mit einer gleichzeitigen Chemotherapie als Störgröße auftraten. In Fällen schwererer oder anhaltender Formen von Diarrhö oder in Fällen, die zu einer Dehydrierung führen, insbesondere bei Patientengruppen mit erschwerenden Risikofaktoren (Begleitmedikation, Symptomen oder Erkrankungen oder anderen prädisponierenden Umständen einschließlich erhöhtes Alter), ist die Behandlung mit Tarceva zu unterbrechen und geeignete Maßnahmen zur intensiven, intravenösen Rehydrierung der Patienten sind zu ergreifen. Weiterhin sind die Nierenfunktion und die Serumelektrolyte einschließlich Kalium bei Patienten mit einem Risiko für Dehydrierung zu überwachen.

Seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Todesfälle) sind während der Behandlung mit Tarceva berichtet worden. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation. Deshalb sollten bei solchen Patienten regelmäßige Leberfunktionsuntersuchungen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Tarceva sollte bei schwerwiegenden Veränderungen der Leberfunktion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Tarceva wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Gelegentlich wurde bei Patienten, die Tarceva erhielten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Magen-Darm-Perforation beobachtet. Patienten, die gleichzeitig antiangiogenetische Arzneimittel, Kortikosteroide, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) und/oder eine Taxan-basierte Chemotherapie erhalten, oder Patienten mit peptischen Ulzerationen oder Divertikulose in der

Vorgeschichte, weisen dieses erhöhte Risiko auf. Tarceva sollte dauerhaft nicht mehr bei Patienten angewendet werden, die eine Magen-Darm-Perforation entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

Fälle von bullösen, blasenbildenden und schuppenden Hauterkrankungen wurden berichtet, einschließlich sehr seltener Fälle mit Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse, von denen einige Fälle tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Falls Patienten unter der Behandlung mit Tarceva schwere bullöse, blasenbildende oder schuppende Hauterkrankungen entwickeln, sollte die Therapie unterbrochen oder beendet werden.

Sehr selten wurde über Fälle von Hornhautperforationen oder Hornhautgeschwüren des Auges während der Anwendung von Tarceva berichtet. Während der Therapie mit Tarceva wurde auch über andere Erkrankungen des Auges berichtet, welche ebenfalls Risikofaktoren für Hornhautperforationen/Hornhautgeschwüre darstellen, einschließlich eines abnormen Wimpernwuchses, Keratokonjunktivitis sicca oder Keratitis. Bei akuten oder sich verschlechternden Augenkrankheiten, wie z. B. Augenschmerzen, sollte die Therapie mit Tarceva unterbrochen oder beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Tabletten enthalten Lactose und sollten nicht bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption angewendet werden.

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, wie z.B. Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Antagonisten und Antazida, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel, eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Erlotinib und H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Antazida sind unbekannt. Eine geringere Bioverfügbarkeit ist jedoch wahrscheinlich. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Kombinationen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Erlotinib ist ein starker Inhibitor von CYP1A1 und ein mäßiger Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C8, sowie ein starker Inhibitor der Glucuronisierung durch UGT1A1 *in vitro*.

Die physiologische Bedeutung der starken Inhibierung von CYP1A1 ist wegen der sehr geringen Expression von CYP1A1 in menschlichem Gewebe unbekannt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erlotinib mit Ciprofloxacin, einem moderaten CYP1A2-Inhibitor, erhöhte sich die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) signifikant um 39 %, während keine statistisch signifikante Veränderung von C<sub>max</sub> gefunden wurde. In ähnlicher Weise ist die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten (AUC) um ungefähr 60 % bzw. die C<sub>max</sub> um 48 % erhöht. Die klinische Relevanz dieser Erhöhung wurde nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Ciprofloxacin oder ein starker CYP1A2-Inhibitor (z.B. Fluvoxamin) mit Erlotinib kombiniert wird. Falls unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Erlotinib beobachtet werden, kann die Dosis von Erlotinib verringert werden.

Eine Vorbehandlung mit Tarceva bzw. eine gleichzeitige Gabe von Tarceva veränderte die Clearance der prototypischen CYP3A4-Substrate Midazolam und Erythromycin nicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Midazolam schien dadurch jedoch um bis zu 24 % reduziert zu werden. In einer anderen klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Erlotinib keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des gleichzeitig gegebenen CYP3A4/2C8-Substrates Paclitaxel hat. Signifikante Wechselwirkungen mit der Clearance anderer CYP3A4-Substrate sind daher unwahrscheinlich.

Die Inhibierung der Glucuronisierung kann Wechselwirkungen mit Arzneimitteln verursachen, die Substrate von UGT1A1 sind und ausschließlich über diesen Weg eliminiert werden. Patienten mit geringen Expressionsspiegeln von UGT1A1 oder genetischen Glucuronisierungsstörungen (z.B. Gilbert-Syndrom) können erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin aufweisen und müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen. Mögliche Wechselwirkungen können mit Wirkstoffen auftreten, die durch diese Enzyme verstoffwechselt werden oder bei denen es sich um Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme handelt.

Stark wirksame Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität verringern die Metabolisierung von Erlotinib und erhöhen dessen Plasmakonzentration. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Ketoconazol (zweimal täglich 200 mg oral über 5 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, eine erhöhte Exposition gegenüber Erlotinib (AUC um 86 % und  $C_{\max}$  um 69 %) zur Folge. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Erlotinib gemeinsam mit hoch wirksamen CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Azol-Antimykotika (d.h. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol), Proteaseinhibitoren, Erythromycin oder Clarithromycin, gegeben wird. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Erlotinib reduziert werden, insbesondere beim Auftreten von Toxizitäten.

Stark wirksame Induktoren der CYP3A4-Aktivität verstärken die Metabolisierung von Erlotinib und verringern die Plasmakonzentration von Erlotinib signifikant. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Rifampicin (einmal täglich 600 mg oral über 7 Tage), einem starken CYP3A4-Induktor, eine Abnahme der medianen AUC von Erlotinib um 69 % zur Folge. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin und einer Einzeldosis von 450 mg Tarceva resultierte in einer mittleren Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) von 57,5 % bezogen auf die AUC einer Einzeldosis von 150 mg Tarceva ohne die Gabe von Rifampicin. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und Induktoren von CYP3A4 sind daher zu vermeiden. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Tarceva und einem stark wirksamen Induktor von CYP3A4, wie z.B. Rifampicin, benötigen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 300 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit (einschließlich der Nieren- und Leberfunktion und der Serumelektrolyte) in Betracht zu ziehen. Bei guter Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen kann eine weitere Erhöhung auf 450 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit in Betracht gezogen werden. Eine reduzierte Exposition kann auch bei anderen Induktoren auftreten, z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Barbituraten oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Vorsicht ist geboten, wenn diese Wirkstoffe zusammen mit Erlotinib gegeben werden. Nach Möglichkeit sollten Behandlungsalternativen ohne eine solche starke CYP3A4-induzierende Wirkung erwogen werden.

Erhöhungen der International Normalized Ratio (INR) sowie Blutungen, einschließlich gastrointestinale Blutungen, sind in klinischen Studien berichtet worden. Einige Berichte entfielen auf Patienten, denen gleichzeitig Warfarin gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8) und einige auf Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) erhielten. Patienten, die mit Warfarin oder anderen Antikoagulanzen auf Cumarinbasis behandelt werden, sind regelmäßig auf Veränderungen der Prothrombinzeit oder der INR zu überwachen.

Ergebnisse einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie zeigten nach der Gabe von Tarceva bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikante Abnahme der  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{\max}$  und der Plasmakonzentration nach 24 Stunden (2,8-, 1,5- bzw. 9-fach) (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollten Patienten, die immer noch rauchen, ermutigt werden, so früh wie möglich vor Beginn der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da sonst die Plasmakonzentrationen von Erlotinib abnehmen. Die klinische Wirkung der reduzierten Exposition ist nicht ausdrücklich bewertet worden, hat aber wahrscheinlich eine klinische Signifikanz.

Erlotinib ist ein Substrat des Wirkstoff-Transporters P-Glykoprotein. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des P-Glykoproteins, wie z.B. Cyclosporin und Verapamil, kann zu einer veränderten Verteilung und/oder zu einer veränderten Elimination von Erlotinib führen. Die Auswirkungen dieser Interaktion, z.B. auf die ZNS-Toxizität, sind nicht untersucht. Daher ist in diesen Situationen Vorsicht geboten.

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Omeprazol, einem Protonenpumpenhemmer, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 46 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 61 %. Die  $t_{max}$  sowie die Halbwertszeit blieben unverändert. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und 300 mg Ranitidin, einem H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 33 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 54 %. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Wenn jedoch Tarceva versetzt zu Ranitidin gegeben wurde, nämlich 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der zweimal täglichen Gabe von 150 mg Ranitidin, nahm die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) lediglich um 15 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 17 % ab. Die Wirkung von Antazida auf die Resorption von Erlotinib wurde nicht untersucht, jedoch kann die Resorption beeinträchtigt sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern vermieden werden sollte. Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen. Falls der Einsatz von Ranitidin erwogen wird, so sollte dies versetzt zur Gabe von Tarceva erfolgen. Tarceva ist hierbei mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Ranitidin Gabe einzunehmen.

In einer Phase-Ib-Studie hatte Gemcitabin weder signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib noch hatte Erlotinib signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Gemcitabin.

Erlotinib erhöht die Konzentration von Platin. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib mit Carboplatin und Paclitaxel zu einer Erhöhung des AUC<sub>0-48</sub> Gesamtplatins um 10,6 %. Wenngleich statistisch signifikant, wird das Ausmaß dieses Unterschiedes nicht als klinisch relevant angesehen. In der klinischen Praxis können andere Kofaktoren, wie z.B. Niereninsuffizienz, zu einer erhöhten Exposition gegenüber Carboplatin führen. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Carboplatin bzw. Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von Erlotinib festgestellt.

Capecitabin kann die Konzentration von Erlotinib erhöhen. Die Gabe von Erlotinib in Kombination mit Capecitabin führte zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der AUC von Erlotinib sowie einer grenzwertigen Erhöhung der  $C_{max}$  im Vergleich zu den Werten, die in einer anderen Studie, in der Erlotinib als Monotherapie angewendet wurde, beobachtet wurde. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Erlotinib auf die Pharmakokinetik von Capecitabin festgestellt.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Studien mit Erlotinib bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien ist eine gewisse Reproduktionstoxizität nachgewiesen worden (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva eine Schwangerschaft zu vermeiden. Für die Dauer der Behandlung und während mindestens 2 Wochen nach deren Beendigung ist eine wirksame Empfängnisverhütung durchzuführen. Bei schwangeren Frauen sollte die Therapie nur dann fortgeführt werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter gegenüber dem Risiko für den Fötus überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Erlotinib in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Gefahr einer Schädigung des Säuglings müssen Mütter angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva nicht zu stillen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt; Erlotinib steht jedoch nicht in Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Tarceva als Monotherapie verabreicht):

In einer randomisierten Doppelblindstudie (BR.21; Tarceva als Second-Line-Therapie verabreicht) wurden als häufigste Nebenwirkungen Ausschlag (Rash) (75 %) und Diarrhö (54 %) berichtet. Diese waren größtenteils vom Schweregrad 1/2 und ließen sich ohne Intervention handhaben. Ausschläge (Rash) und Diarrhö des Schweregrads 3/4 kamen bei 9 % bzw. 6 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, vor und führten jeweils bei 1 % der Patienten zum Abbruch der Studie. Eine Dosisreduktion wegen Ausschlag (Rash) und Durchfall war bei 6 % bzw. 1 % der Patienten erforderlich. In der Studie BR.21 betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags 8 Tage und bis zum Auftreten von Diarrhö 12 Tage.

Im Allgemeinen äußert sich der Ausschlag (Rash) als milder bis mäßiger erythematöser und papulopustulöser Ausschlag (Rash), der auf sonnenexponierten Hautstellen auftreten oder sich verschlechtern kann. Für Patienten, die der Sonne ausgesetzt sind, kann das Tragen von schützender Kleidung und/oder die Verwendung eines Sonnenschutzmittels (z.B. auf mineralischer Basis) angeraten sein.

Die unerwünschten Ereignisse, die in der zulassungsrelevanten Studie BR.21 bei Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, häufiger auftraten ( $\geq 3$  %) als bei Patienten der Placebogruppe und bei mindestens 10 % der Patienten in der Tarceva Gruppe vorkamen, sind in der Tabelle 1 gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) aufgeführt.

Tabelle 1: Sehr häufige Nebenwirkungen, die in der Studie BR.21 auftraten

	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alle Schweregrade	3	4	Alle Schweregrade	3	4
<b>Schweregrad nach NCI-CTC</b>						
<b>Bevorzugter MedDRA-Ausdruck</b>	%	%	%	%	%	%
Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt	99	40	22	96	36	22
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Augenerkrankungen</i> Konjunktivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
Keratokonjunktivitis sicca	12	0	0	3	0	0

Schweregrad nach NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alle Schweregrade	3	4	Alle Schweregrade	3	4
<b>Bevorzugter MedDRA-Ausdruck</b>	%	%	%	%	%	%
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Husten	33	4	0	29	2	0
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Diarrhö**	54	6	< 1	18	< 1	0
Übelkeit	33	3	0	24	2	0
Erbrechen	23	2	< 1	19	2	0
Stomatitis	17	< 1	0	3	0	0
Abdominalschmerz	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>						
Ausschlag (Rash)***	75	8	< 1	17	0	0
Pruritus	13	< 1	0	5	0	0
Trockene Haut	12	0	0	4	0	0
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
Ermüdung	52	14	4	45	16	4

\* Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, beinhalteten Pneumonie, Sepsis und Zellulitis.

\*\* Kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen.

\*\*\* Ausschlag (Rash) beinhaltete akneähnliche Dermatitis.

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (BO18192, SATURN) wurde Tarceva als Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie verabreicht. In der SATURN-Studie, die mit 889 Patienten mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem NSCLC nach einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie durchgeführt worden war, wurden keine neuen Sicherheitshinweise identifiziert.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die in der Studie BO18192 mit Tarceva behandelt wurden, waren Ausschlag (Rash) und Diarrhö (alle Schweregrade 49 % bzw. 20 %), die größtenteils vom Schweregrad 1/2 waren und keine Intervention benötigten. Ausschlag (Rash) sowie Diarrhö jeweils vom Schweregrad 3 traten bei 6 % bzw. 2 % der Patienten auf. Es wurden weder Ausschlag (Rash) noch Diarrhö vom Schweregrad 4 beobachtet. Ausschlag (Rash) und Diarrhö führten bei 1 % bzw. < 1 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Tarceva. Eine Dosisänderung (Unterbrechung oder Reduktion) wegen Ausschlag (Rash) und Diarrhö war bei 8,3 % bzw. 3 % der Patienten erforderlich.

#### Pankreaskarzinom (Tarceva zusammen mit Gemcitabin verabreicht):

Bei Patienten mit Pankreaskarzinom, die in der pivotalen Studie PA.3 Tarceva 100 mg zusammen mit Gemcitabin erhielten, traten als häufigste Nebenwirkungen Ermüdung, Ausschlag (Rash) und Diarrhö auf. Im Tarceva plus Gemcitabin-Behandlungsarm wurde bei jeweils 5 % der Patienten über Ausschlag (Rash) vom Schweregrad 3/4 und Diarrhö berichtet. Die mediane Zeitdauer bis zum erstmaligen Auftreten von Ausschlag (Rash) und Diarrhö betrug 10 bzw. 15 Tage. Ausschlag (Rash) und Diarrhö machten bei jeweils 2 % der Patienten Dosisreduktionen erforderlich und führten bei bis zu 1 % der Patienten, die Tarceva plus Gemcitabin erhielten, zum Studienabbruch.

Unerwünschte Ereignisse, die in der pivotalen Studie PA.3 häufiger ( $\geq 3\%$ ) bei den mit Tarceva 100 mg plus Gemcitabin-behandelten Patienten als in der Placebo plus Gemcitabin-behandelten Gruppe und bei mindestens 10 % der Patienten in der Gruppe mit Tarceva 100 mg plus Gemcitabin auftraten, sind in der Tabelle 2 gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) aufgeführt.

Tabelle 2: Sehr häufige Nebenwirkungen, die in der Studie PA.3 (100-mg-Kollektiv) auftraten

Schweregrad nach NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alle Schweregrade	3	4	Alle Schweregrade	3	4
<b>Bevorzugter MedDRA-Ausdruck</b>	%	%	%	%	%	%
Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt	99	48	22	97	48	16
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
Infektion*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
Gewichtsabnahme	39	2	0	29	< 1	0
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>						
Depression	19	2	0	14	< 1	0
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Kopfschmerzen	15	< 1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
Husten	16	0	0	11	0	0
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Diarrhö**	48	5	< 1	36	2	0
Stomatitis	22	< 1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	< 1	0	13	< 1	0
Flatulenz	13	0	0	9	< 1	0
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>						
Ausschlag (Rash)***	69	5	0	30	1	0
Alopezie	14	0	0	11	0	0
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
Fieber	36	3	0	30	4	0
Ermüdung	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

\* Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, beinhalteten Pneumonie, Sepsis und Zellulitis.

\*\* Kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen.

\*\*\* Ausschlag (Rash) beinhaltete akneähnliche Dermatitis.

## Weitere Beobachtungen:

Die Sicherheit von Tarceva wurde bei mehr als 1200 Patienten ermittelt, die mindestens eine 150-mg-Dosis Tarceva als Monotherapie erhalten haben, und bei mehr als 300 Patienten, die Tarceva 100 mg oder 150 mg in Kombination mit Gemcitabin erhalten haben.

Die folgenden Begriffe werden zur Einteilung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit verwendet: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10 000, <1/1000), sehr selten (<1/10 000) einschließlich gemeldeter Einzelfälle.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit einer Tarceva Monotherapie und bei Patienten, die Tarceva zusammen mit einer Chemotherapie erhielten, beobachtet. Sehr häufige Nebenwirkungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Nebenwirkungen mit anderen Häufigkeitskategorien sind unten zusammengefasst.

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

*Häufig:* Gastrointestinale Blutungen. In klinischen Studien entfielen einige Berichte auf Patienten, denen gleichzeitig Warfarin gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.5), und einige auf Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antiphlogistika erhielten.

*Gelegentlich:* Magen-Darm-Perforationen.

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

*Häufig:* Alopezie.

*Häufig (in PA.3):* Trockene Haut.

*Häufig:* Paronychie.

*Gelegentlich:* Hirsutismus, Veränderungen der Augenbrauen sowie brüchige und sich ablösende Fingernägel.

*Gelegentlich:* Milde Hautreaktionen wie Hyperpigmentierung.

*Sehr selten:* Fälle, die auf ein Stevens-Johnson-Syndrom/eine toxische epidermale Nekrolyse hinweisen und von denen einige Fälle tödlich verliefen.

### *Leber- und Gallenerkrankungen:*

*Sehr häufig (in PA.3)*

*Häufig (in BR.21):* Veränderte Leberfunktionswerte (einschließlich erhöhte Alaninaminotransferase [ALT]- und Aspartataminotransferase [AST]-Spiegel, erhöhtes Bilirubin). Diese Veränderungen waren hauptsächlich von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und traten nur vorübergehend auf oder hingen mit Lebermetastasen zusammen.

*Selten:* Seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Todesfälle) sind während der Behandlung mit Tarceva berichtet worden. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation (siehe Abschnitt 4.4).

### *Augenerkrankungen:*

*Häufig:* Keratitis.

*Häufig:* Konjunktivitis in Studie PA.3.

*Gelegentlich:* Veränderungen der Wimpern (einschließlich einwachsender Wimpern, übermäßiges Wachstum und Verdickung der Wimpern).

*Sehr selten:* Hornhautgeschwüre und Hornhautperforationen des Auges.

### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

*Häufig:* Epistaxis.

*Gelegentlich:* Schwere interstitielle Lungenerkrankungen – einschließlich Todesfälle – bei Patienten, die zur Behandlung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms oder anderer solider Tumoren im fortgeschrittenen Stadium Tarceva erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.9 Überdosierung

Orale Einzeldosen von Tarceva von bis zu 1000 mg Erlotinib bei gesunden Probanden bzw. von bis zu 1600 mg bei Patienten mit Krebs erwiesen sich als verträglich. Die wiederholte Gabe von zweimal täglich 200 mg an gesunde Probanden wurde schon nach wenigen Behandlungstagen schlecht vertragen. Aufgrund der Resultate dieser Studien kann es bei Gabe von Dosen, die über der empfohlenen Dosis liegen, zu schweren unerwünschten Ereignissen wie Diarrhö, Ausschlag (Rash) und möglicherweise zu einer erhöhten Aktivität der hepatischen Aminotransferasen kommen. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Gabe von Tarceva vorübergehend eingestellt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel, ATC-Code: L01XE03

Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Tarceva als Monotherapie verabreicht):

#### Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie beim NSCLC wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BO18192, SATURN) gezeigt. Diese Studie wurde mit 889 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, deren Krankheitsaktivität nach 4 Zyklen einer platinbasierten Doublet-Chemotherapie nicht weiter fortgeschritten war. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten bis zum Fortschreiten ihrer Krankheitsaktivität entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Der primäre Endpunkt der Studie war die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) sowohl bei allen Patienten als auch bei Patienten mit einem EGFR-IHC-positiven Tumor. Die Ausgangswerte zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen waren zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Patienten mit einem ECOG-Performance-Status > 1, signifikanten hepatischen oder renalen Komorbiditäten wurden nicht in die klinische Studie einbezogen.

#### *- Ergebnisse bei der Intent-to-treat(ITT)-Population:*

Die primäre PFS-Analyse bei allen Patienten (n = 889) zeigte in der Tarceva Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ein Risikoverhältnis (Hazard Ratio, HR) bezüglich PFS von 0,71 (95 % CI, 0,62 bis 0,82; p < 0,0001). Das mittlere PFS lag bei 22,4 Wochen in der Tarceva Gruppe und bei 16,0 Wochen in der Placebogruppe. Die Ergebnisse des PFS wurden durch eine unabhängige Überprüfung der CT-Bilder bestätigt. Die Daten zur Lebensqualität deuteten nicht auf eine nachteilige Wirkung von Erlotinib im Vergleich zu Placebo hin.

Ein PFS-HR von 0,69 (95 % CI, 0,58 bis 0,82; p < 0,0001) konnte bei der co-primären Patientenpopulation mit EGFR-IHC-positiven Tumoren gezeigt werden (n = 621). Die mittlere PFS lag bei 22,8 Wochen in der Tarceva Gruppe (Bereich: 0,1 bis 78,9 Wochen) und bei 16,2 Wochen in der Placebogruppe (Bereich: 0,1 bis 88,1 Wochen). Die PFS-Rate betrug nach 6 Monaten 27 % in der Tarceva Gruppe und 16 % in der Placebogruppe.

Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberlebenszeit betrug das HR 0,81 (95 % CI, 0,70 bis 0,95; p = 0,0088). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,0 Monate in der Tarceva Gruppe und 11,0 Monate in der Placebogruppe.

Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zogen den größten Nutzen aus der Behandlung (n = 49, PFS-HR = 0,10, 95 % CI, 0,04 bis 0,25; p < 0,0001). Bei Patienten mit EGFR-Wildtyp-Tumoren (n = 388) betrug das PFS-HR 0,78 (95 % CI, 0,63 bis 0,96; p = 0,0185) und das HR bezüglich Gesamtüberlebenszeit 0,77 (95 % CI, 0,61 bis 0,97; p = 0,0243).

*- Patienten mit unverändertem Krankheitszustand nach einer Chemotherapie:*

Patienten mit einem unveränderten Krankheitszustand (SD, stable disease) (n = 487) hatten ein PFS-HR von 0,68 (95 % CI, 0,56 bis 0,83; p < 0,0001; 12,1 Wochen in der Tarceva Gruppe bzw. 11,3 Wochen in der Placebogruppe im Median) sowie ein HR bezüglich Gesamtüberlebenszeit von 0,72 (95 % CI, 0,59 bis 0,89; p = 0,0019; 11,9 Monate in der Tarceva Gruppe bzw. 9,6 Monate in der Placebogruppe im Median).

Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit wurde in verschiedenen Subgruppen von Patienten mit unverändertem Krankheitszustand, die Tarceva erhalten haben, untersucht. Diese Untersuchungen zeigten keinen wesentlichen qualitativen Unterschied zwischen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,67, 95 % CI, 0,48 – 0,92) und Nicht-Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,76, 95 % CI 0,59 – 1,00) sowie zwischen Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (HR = 0,48, 95 % CI, 0,14 – 1,62) und ohne aktivierende EGFR-Mutationen (HR = 0,65, 95 % CI 0,48 - 0,87).

Behandlung nach Versagen von mindestens einem vorangegangenen Chemotherapieregime:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als Second-/Third-Line-Therapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BR.21) mit 731 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC gezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hatte. Die Patienten erhielten nach einem Randomisierungsschema im Verhältnis 2:1 entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Die Studienendpunkte umfassten die Gesamtüberlebenszeit, die progressionsfreie Überlebenszeit, die Ansprechrate, die Ansprechdauer, die Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome des Lungenkarzinoms (Husten, Dyspnoe und Schmerz), sowie Sicherheit. Der primäre Endpunkt war die Überlebenszeit.

Die demographischen Merkmale waren für beide Patientengruppen in etwa gleich. Rund zwei Drittel der Patienten waren Männer, und etwa ein Drittel wiesen einen ECOG-Performance-Status(PS)-Ausgangswert von 2 auf; 9 % hatten einen ECOG-PS-Ausgangswert von 3. 93 % der Patienten in der Tarceva Gruppe bzw. 92 % in der Placebogruppe waren mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt worden, und 36 % bzw. 37 % von ihnen erhielten eine Vorbehandlung mit einem Taxan.

Das bereinigte Risikoverhältnis in Bezug auf den Tod des Patienten zwischen der Tarceva Gruppe und der Placebogruppe belief sich auf 0,73 (95 % CI, 0,60 bis 0,87) (p = 0,001). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 31,2 % in der Tarceva Gruppe bzw. 21,5 % in der Placebogruppe. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug in der Tarceva Gruppe 6,7 Monate (95 % CI, 5,5 bis 7,8 Monate), gegenüber 4,7 Monaten in der Placebogruppe (95 % CI, 4,1 bis 6,3 Monate).

Die Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit wurden in den verschiedenen Patientenuntergruppen untersucht. Die Auswirkungen von Tarceva auf die Gesamtüberlebenszeit waren bei Patienten mit einem Ausgangswert für den Performance-Status (ECOG) von 2 - 3 (HR = 0,77; CI 0,6 - 1,0) oder 0 - 1 (HR = 0,73; CI 0,6 - 0,9), bei männlichen (HR = 0,76; CI 0,6 - 0,9) oder weiblichen Patienten (HR = 0,80; CI 0,6 - 1,1), bei Patienten unter 65 Jahren (HR = 0,75; CI 0,6 - 0,9) oder bei älteren Patienten (HR = 0,79; CI 0,6 - 1,0), bei Patienten mit einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,76; CI 0,6 - 1,0) oder mehr als einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,75; CI 0,6 - 1,0), bei kaukasischen Patienten (HR = 0,79; CI 0,6 - 1,0) oder bei asiatischen Patienten (HR = 0,61; 0,4 - 1,0), bei Patienten mit Adenokarzinomen (HR = 0,71; CI 0,6 - 0,9) oder mit Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,67; CI 0,5 - 0,9), jedoch nicht bei Patienten mit anderen histologischen Befunden (HR = 1,04; CI 0,7 - 1,5), bei Patienten im Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,92; CI 0,7 - 1,2) oder bei Patienten < Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,65;

0,5 - 0,8) ähnlich. Patienten, die nie geraucht hatten, hatten einen viel größeren Nutzen durch die Erlotinib-Behandlung (Überlebenszeit HR = 0,42; CI 0,28 - 0,64) verglichen mit Rauchern oder ehemaligen Rauchern (HR = 0,87; CI 0,71 - 1,05).

Bei den 45 % der Patienten mit bekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis bei den Patienten mit EGFR-positivem Tumor 0,68 (CI 0,49 - 0,94) und bei den Patienten mit EGFR-negativem Tumor 0,93 (CI 0,63 - 1,36) (definiert anhand des IHC-Systems unter Anwendung des diagnostischen Tests EGFR pharmDx; EGFR-negativ wurde definiert durch weniger als 10 % gefärbte Tumorzellen). Bei den verbleibenden 55 % der Patienten mit unbekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis 0,77 (CI 0,61 - 0,98).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 9,7 Wochen (95 % CI, 8,4 bis 12,4 Wochen) in der Tarceva Gruppe, gegenüber 8,0 Wochen (95 % CI, 7,9 bis 8,1 Wochen) in der Placebogruppe.

Die objektive Ansprechrate gemäß RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) betrug 8,9 % (95 % CI, 6,4 bis 12,0) in der Tarceva Gruppe. Die ersten 330 Patienten wurden zentral ausgewertet (Ansprechrate 6,2 %); 401 Patienten wurden durch den Prüfer ausgewertet (Ansprechrate 11,2 %).

Die mediane Ansprechdauer betrug 34,3 Wochen (Bereich: 9,7 bis 57,6+ Wochen). Der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung betrug 44,0 % in der Tarceva Gruppe bzw. 27,5 % in der Placebogruppe (p = 0,004).

Ein Überlebensvorteil durch Tarceva wurde auch bei Patienten beobachtet, die kein objektives Tumor-Ansprechen erzielten (gemäß RECIST). Dies wurde bestätigt durch ein Risikoverhältnis von 0,82 (95 % CI, 0,68 bis 0,99) in Bezug auf den Tod bei Patienten, deren bestes Ansprechen eine Krankheitsstabilisierung oder Krankheitsprogression war.

Tarceva bewirkte eine positive Auswirkung auf die Symptome, indem es die Dauer bis zur Verschlimmerung von Husten, Dyspnoe und Schmerz gegenüber Placebo signifikant verlängerte.

#### Pankreaskarzinom (Tarceva in Studie PA.3 zusammen mit Gemcitabin verabreicht):

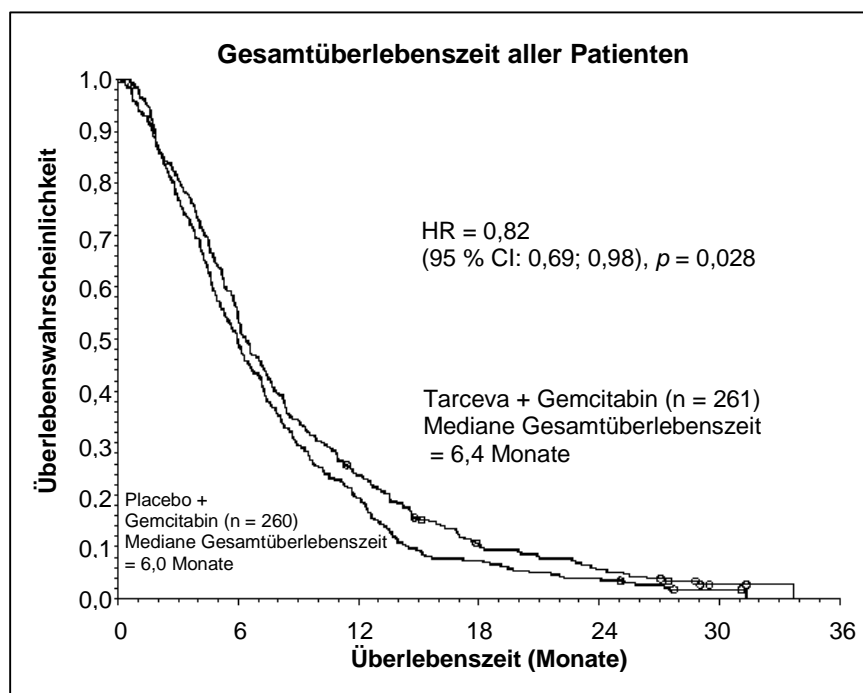
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva in Kombination mit Gemcitabin als Erstlinientherapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom beurteilt. Die Patienten erhielten randomisiert entweder einmal täglich Tarceva oder Placebo gemäß einem durchgehenden Behandlungsplan in einer Kombination mit einer intravenösen Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, Zyklus 1 – an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 und 43 eines 8-Wochen-Zyklus; Zyklus 2 und nachfolgende Zyklen - an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-Wochen-Zyklus [siehe Gemcitabin SPC für die zugelassene Dosis und den Behandlungsplan bei Pankreaskarzinom]). Tarceva oder Placebo wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten einmal täglich oral eingenommen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit.

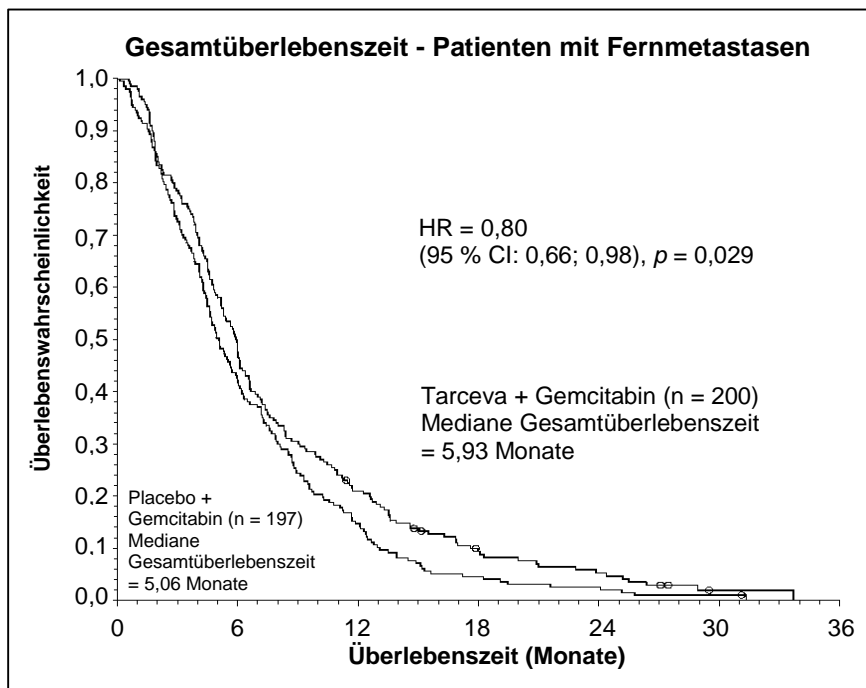
Die Ausgangsdaten zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen der Patienten waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen, 100 mg Tarceva plus Gemcitabin oder Placebo plus Gemcitabin, ähnlich - mit Ausnahme eines etwas höheren Anteils weiblicher Patienten im Erlotinib/Gemcitabin-Behandlungsarm als im Placebo/Gemcitabin-Behandlungsarm:

<b>Ausgangswerte</b>	<b>Tarceva</b>	<b>Placebo</b>
Anteil Frauen	51 %	44 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 0	31 %	32 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 1	51 %	51 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 2	17 %	17 %
Metastasierende Erkrankung als initiale Manifestation	77 %	76 %

Die Überlebenszeit wurde in der intent-to-treat Population auf Basis der Follow-Up Überlebensdaten untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (die Ergebnisse der Patientengruppen mit metastasierter oder lokal fortgeschrittener Erkrankung stammen von einer explorativen Subgruppenanalyse).

Ergebnis	Tarceva (Monate)	Placebo (Monate)	Differenz (Monate)	Differenz CI	HR	CI von HR	p-Wert
Gesamtpopulation							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	6,4	6,0	0,41	-0,54 - 1,64	0,82	0,69 - 0,98	0,028
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,8	7,6	1,16	-0,05 - 2,34			
Population mit metastasierter Erkrankung							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	5,9	5,1	0,87	-0,26 - 1,56	0,80	0,66 - 0,98	0,029
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,1	6,7	1,43	0,17 - 2,66			
Population mit lokal fortgeschrittener Erkrankung							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	8,5	8,2	0,36	-2,43 - 2,96	0,93	0,65 - 1,35	0,713
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	10,7	10,5	0,19	-2,43 - 2,69			





Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem günstigen klinischen Bild bei Initialdiagnose (geringe Schmerzintensität, gute Lebensqualität und guter Performance-Status) einen größeren Nutzen aus der Behandlung mit Tarceva ziehen können. Der Nutzen begründet sich hauptsächlich auf einer geringen Schmerzintensität.

In einer Post-hoc-Analyse zeigten Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, eine längere Gesamtüberlebenszeit, wenn sie einen Ausschlag (Rash) entwickelten als wenn sie keinen Ausschlag (Rash) entwickelten (mediane Gesamtüberlebenszeit 7,2 Monate gegenüber 5 Monate, Risikoverhältnis 0,61). 90 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, entwickelten innerhalb der ersten 44 Tage einen Ausschlag (Rash). Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags (Rash) betrug 10 Tage.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

**Resorption:** Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Erlotinib nach etwa 4 Stunden erreicht. Im Rahmen einer Studie mit gesunden Probanden lag die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit bei 59 %. Die Exposition nach oraler Gabe kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sein.

**Verteilung:** Erlotinib hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von durchschnittlich 232 l und diffundiert in menschliches Tumorgewebe. In einer Studie mit 4 Patienten (3 mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [NSCLC] und 1 Patient mit Kehlkopfkarcinom), die täglich 150 mg Tarceva oral erhielten, wurden in Tumorgewebeproben, die am Tag 9 der Therapie chirurgisch entnommen worden waren, Konzentrationen von Erlotinib gemessen, die sich auf durchschnittlich 1185 ng/g Gewebe beliefen. Dieser Wert entspricht einem Gesamtdurchschnittswert von 63 % (Streuung 5 - 161 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Steady State. Die aktiven Hauptmetaboliten lagen im Tumor in Konzentrationen von durchschnittlich 160 ng/g Gewebe vor, was einem Gesamtdurchschnittswert von 113 % (Streuung 88 - 130 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht entspricht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95 %. Erlotinib bindet an Serumalbumin und an  $\alpha_1$ -saurer Glykoprotein.

**Metabolismus:** Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen.

Drei Hauptstoffwechselwege wurden identifiziert: 1) O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten, gefolgt von der Oxidation zu den Carbonsäuren; 2) Oxidation des Acetylenanteils, gefolgt von der Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure sowie 3) aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylenanteils. Die durch O-Demethylierung einer Seitenkette gebildeten Hauptmetaboliten von Erlotinib OSI-420 und OSI-413 wiesen in präklinischen *In-vitro*-Studien sowie in Tumormodellen *in vivo* eine vergleichbare Wirksamkeit auf wie Erlotinib. Sie liegen im Plasma in Konzentrationen vor, die < 10 % von Erlotinib ausmachen und besitzen eine ähnliche Pharmakokinetik wie Erlotinib.

Elimination: Erlotinib wird hauptsächlich in Form der Metaboliten über den Fäzes ausgeschieden (> 90 %), auf die renale Elimination entfällt nur ein kleiner Anteil (etwa 9 %) der oralen Dosis. Weniger als 2 % der oral gegebenen Dosis wird als Ausgangssubstanz ausgeschieden. Eine Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 591 Patienten, die Tarceva als Monotherapie erhielten, ergab eine durchschnittliche scheinbare Clearance von 4,47 l/h bei einer medianen Halbwertszeit von 36,2 Stunden. Daher ist mit einer Zeitspanne von zirka 7 - 8 Tagen zu rechnen, bis sich Plasmakonzentrationen im Steady State einstellen.

#### Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen:

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik, wurde keine klinisch signifikante Beziehung zwischen der prognostizierten scheinbaren Clearance und dem Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit des Patienten festgestellt. Patientenspezifische Faktoren, die mit der Pharmakokinetik von Erlotinib korrelieren, sind Gesamtbilirubin im Serum,  $\alpha_1$ -saures Glykoprotein (AGP) sowie gegenwärtige Rauchgewohnheiten. Erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins sowie erhöhte AGP-Konzentrationen waren mit einer verminderten Clearancerate von Erlotinib verbunden. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist unklar. Jedoch war bei Rauchern die Erlotinib-Clearance erhöht. Dies wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit nicht rauchenden und rauchenden gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 150 mg Erlotinib oral erhielten, bestätigt. Das geometrische Mittel der  $C_{max}$  betrug 1056 ng/ml bei den Nichtrauchern und 689 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern von 65,2 % (95 % CI: 44,3 zu 95,9,  $p = 0,031$ ). Das geometrische Mittel der  $AUC_{0-\infty}$  betrug 18726 ng•h/ml bei den Nichtrauchern und 6718 ng•h/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 35,9 % (95 % CI: 23,7 zu 54,3,  $p < 0,0001$ ). Das geometrische Mittel der  $C_{24h}$  betrug 288 ng/ml bei den Nichtrauchern und 34,8 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 12,1 % (95 % CI: 4,82 zu 30,2,  $p = 0,0001$ ).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-NSCLC-Studie erreichten Raucher eine minimale Plasmakonzentration im Steady State von Erlotinib von 0,65  $\mu\text{g/ml}$  ( $n = 16$ ). Dies war ungefähr zweimal weniger als bei ehemaligen Rauchern oder bei Patienten, die nie geraucht haben (1,28  $\mu\text{g/ml}$ ,  $n = 108$ ). Dieser Effekt war begleitet von einem 24%igen Anstieg der scheinbaren Plasmaclearance von Erlotinib. In einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie bei Patienten mit NSCLC, die während der Studie rauchten, zeigten die Untersuchungen zur Pharmakokinetik im Steady State einen zur Dosis proportionalen Anstieg der Exposition gegenüber Erlotinib, wenn die Dosis von Tarceva von 150 mg auf die maximal verträgliche Dosis von 300 mg gesteigert wurde. Die minimale Plasmakonzentration im Steady State betrug in dieser Studie bei Rauchern bei einer Dosierung von 300 mg 1,22  $\mu\text{g/ml}$  ( $n = 17$ ).

Aufgrund der Ergebnisse aus pharmakokinetischen Studien sollte Rauchern geraten werden, während der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen sonst reduziert sein könnten.

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik scheint durch die Anwesenheit eines Opioids die Exposition um etwa 11 % erhöht zu sein.

In einer zweiten Untersuchung der Populationspharmakokinetik wurden Erlotinib-Daten von 204 Patienten mit Pankreaskarzinom ausgewertet, die Erlotinib plus Gemcitabin erhielten. Diese Untersuchung zeigte, dass die Kovarianten, die die Erlotinib-Clearance bei Patienten aus der Pankreasstudie betrafen, denen sehr ähnlich waren, die bei der vorherigen pharmakokinetischen Studie

mit der Monotherapie festgestellt worden waren. Es wurden keine neuen kovarianten Effekte identifiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Gemcitabin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaclearance von Erlotinib.

Es sind keine speziellen Studien bei pädiatrischen oder älteren Patienten durchgeführt worden.

*Leberinsuffizienz:* Erlotinib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Bei Patienten mit soliden Tumoren und mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7 - 9) war der geometrische Mittelwert der  $AUC_{0-t}$  27 000 ng•h/ml und der geometrische Mittelwert der  $C_{max}$  805 ng/ml gegenüber 29 300 ng•h/ml bzw. 1 090 ng/ml bei Patienten mit normaler Leberfunktion einschließlich Patienten mit einem primären Leberzellkarzinom oder Lebermetastasen. Obwohl die  $C_{max}$  bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung statistisch signifikant geringer war, wird der Unterschied als nicht klinisch relevant betrachtet. Es liegen keine Daten über den Einfluss von schweren Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib vor. In Untersuchungen zur Populationspharmakokinetik waren erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins mit einer verlangsamten Clearancerate von Erlotinib verbunden.

*Niereninsuffizienz:* Erlotinib und seine Metaboliten werden nicht in nennenswertem Umfang über die Nieren eliminiert. Weniger als 9 % einer Einzeldosis werden mit dem Urin ausgeschieden. In Untersuchungen der Populationspharmakokinetik wurde keine signifikante Beziehung zwischen der Clearance von Erlotinib und der Clearance von Kreatinin beobachtet, es liegen jedoch keine Daten von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Zu den Folgen der chronischen Gabe, die bei mindestens einer Tierspezies oder in mindestens einer Studie beobachtet worden sind, gehören: Auswirkungen auf die Hornhaut (Atrophie, Ulzeration), Haut (Follikeldegeneration und -entzündung, Rötung und Haarausfall), Ovarien (Atrophie), Leber (Lebernekrose), Nieren (renale Papillennekrose, Tubulusdilataion) sowie auf den Magen-Darm-Trakt (verzögerte Magenentleerung und Durchfall). Die Erythrozytenparameter waren erniedrigt, während bei den Leukozyten – insbesondere den Neutrophilen – eine Zunahme verzeichnet wurde. Es wurden behandlungsbedingte Erhöhungen der ALT-, AST- und der Bilirubinwerte festgestellt. Diese Befunde wurden bei Expositionen beobachtet, die deutlich unterhalb der klinisch relevanten Exposition lagen.

Aufgrund der Wirkungsweise hat Erlotinib ein teratogenes Potenzial. Daten aus Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten in Dosen, die sich nahe an der maximal verträglichen Dosis bewegten und/oder für das Muttertier toxisch waren, eine Reproduktionstoxizität (Embryotoxizität bei Ratten, Resorption des Embryos und Fetotoxizität bei Kaninchen) und eine Entwicklungstoxizität (verringertes Wachstum der Jungtiere und verringertes Überleben bei Ratten), zeigten aber keine teratogenen Wirkungen und keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Diese Ergebnisse wurden bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet.

Erlotinib wurde in konventionellen Genotoxizitätsstudien negativ getestet. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Eine leichte phototoxische Hautreaktion wurde bei Ratten nach UV-Bestrahlung beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

*Filmüberzug:*

Hyprolose (E 463)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (400)  
Hypromellose (E 464)

*Gelbe Drucktinte:*

Schellack (E904)  
Eisenoxidhydrat (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Blister mit Aluminiumfolie beschichtet, mit 30 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/311/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

19. September 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tarceva 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tarceva 100 mg

Eine Filmtablette enthält 100 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gelbliche, runde, bikonvexe Tabletten mit einem einseitigen, grauen Aufdruck eines Logos und einem Aufdruck 'Tarceva 100'.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):

Tarceva ist als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist.

Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit EGFR-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Pankreaskarzinom:

Tarceva in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnte ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Tarceva sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt überwacht werden.

#### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 150 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen.

#### Pankreaskarzinom:

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 100 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit in Kombination mit einer Gemcitabinbehandlung eingenommen (siehe hierzu Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation, SPC] für Gemcitabin für das Anwendungsgebiet Pankreaskarzinom).

Bei Patienten, die innerhalb der ersten 4 - 8 Behandlungswochen keinen Ausschlag (Rash) entwickeln, sollte die weitere Behandlung mit Tarceva überdacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Falls eine Anpassung der Dosis erforderlich ist, sollte diese in Schritten von 50 mg herabgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tarceva ist in den Stärken 25 mg, 100 mg und 150 mg erhältlich.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten und -Modulatoren kann eine Dosisanpassung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Erlotinib wird durch Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung in die Galle eliminiert. Obwohl die Exposition gegenüber Erlotinib sowohl bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7 - 9) als auch bei Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich war, ist bei der Gabe von Tarceva an Patienten mit Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. Bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen sollte eine Dosisverringerung von Tarceva oder eine Unterbrechung der Therapie mit Tarceva in Betracht gezogen werden. Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (AST/SGOT und ALT/SGPT > 5-fach des oberen Normalwertes) durchgeführt. Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (Serumkreatininkonzentration > 1,5-fach des oberen Normalwertes). Aufgrund pharmakokinetischer Daten scheint bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig zu sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Anwendung in der Pädiatrie: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Tarceva in der Pädiatrie wird nicht empfohlen.

Raucher: Das Rauchen von Zigaretten erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib um 50 - 60 %. Die maximal verträgliche Dosis von Tarceva bei Patienten mit NSCLC, die Zigaretten rauchten, betrug 300 mg. Die Wirksamkeit und die Langzeitsicherheit einer Dosierung, die höher als die empfohlenen Anfangsdosierungen ist, wurden bei Patienten, die weiterhin rauchten, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Daher sollte Rauchern geraten werden, das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedriger sind.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Schwere Überempfindlichkeit gegen Erlotinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Stark wirksame Induktoren von CYP3A4 können die Wirksamkeit von Erlotinib reduzieren, wohingegen starke Inhibitoren von CYP3A4 zu erhöhter Toxizität führen können. Die gleichzeitige Behandlung mit dieser Art von Substanzen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Rauchern sollte geraten werden, das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedriger sind. Diese erniedrigten Plasmakonzentrationen sind wahrscheinlich klinisch signifikant (siehe Abschnitt 4.5).

Gelegentlich wurde von ILD(interstitielle Lungenerkrankung)-artigen Ereignissen, einschließlich Todesfällen, bei Patienten berichtet, die wegen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Pankreaskarzinoms oder eines anderen fortgeschrittenen soliden Tumors mit Tarceva behandelt wurden. In der zulassungsrelevanten Studie BR.21 lag die Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sowohl in der Placebogruppe als auch in der Tarceva Gruppe bei 0,8 %. In der Pankreaskarzinom-Studie in Kombination mit Gemcitabin betrug die Inzidenz ILD-artiger Ereignisse in der Tarceva plus Gemcitabin-behandelten Gruppe 2,5 % versus 0,4 % in der Gruppe, die Placebo plus Gemcitabin erhielt. Die Gesamtinzidenz dieser Erkrankung betrug in allen Studien bei den mit Tarceva behandelten Patienten (einschließlich nicht kontrollierter Studien sowie Studien mit gleichzeitig angewendeter Chemotherapie) zirka 0,6 %, im Vergleich zu 0,2 % bei Patienten unter Placebo. Die bei Patienten mit Verdacht auf ILD-artige Ereignisse berichteten Diagnosen waren: Pneumonitis, Strahlungspneumonitis, Hypersensitivitätspneumonitis, interstitielle Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans, Lungenfibrose, akute respiratorische Insuffizienz (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Alveolitis und Lungeninfiltrat. Die Symptome traten einige Tage bis mehrere Monate nach Beginn der Therapie mit Tarceva auf. Störfaktoren bzw. ergänzende Faktoren, wie beispielsweise eine begleitende oder zuvor durchgeführte Chemotherapie, eine vorausgegangene Strahlentherapie, eine vorbestehende Lungenparenchymerkrankung, Lungenmetastasen oder eine Lungeninfektion, traten zahlreich auf.

Bei Patienten mit akut auftretenden neuen und/oder unerklärlichen progredienten Lungensymptomen wie Dyspnoe, Husten und Fieber, sollte die Behandlung mit Tarceva unterbrochen werden bis eine diagnostische Abklärung erfolgt ist. Patienten, die gleichzeitig mit Erlotinib und Gemcitabin behandelt werden, sollten sorgfältig auf die mögliche Entwicklung einer ILD-artigen Toxizität überwacht werden. Falls eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert wird, sollte Tarceva abgesetzt und bei Bedarf eine geeignete Therapie in die Wege geleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei etwa 50 % der Patienten, die Tarceva erhalten haben, trat Diarrhö auf, die bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung z.B. mit Loperamid behandelt werden sollte. In manchen Fällen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. In den klinischen Studien wurden die Dosierungen in Schritten von 50 mg herabgesetzt. Die schrittweise Dosisreduktion um 25 mg wurde nicht untersucht. Falls ein Patient an schweren oder anhaltenden Formen von Diarrhö, Übelkeit, Appetitverlust oder Erbrechen leidet, die mit Dehydrierung verbunden sind, sollte die Therapie mit Tarceva unterbrochen und geeignete Maßnahmen zur Behandlung der Dehydrierung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8). Es gab seltene Berichte von Hypokaliämie und Nierenversagen (einschließlich Todesfälle). Einige Fälle traten nach einer schweren Dehydrierung in Folge von Diarrhö, Erbrechen und/oder Anorexie auf, während andere Fälle zusammen mit einer gleichzeitigen Chemotherapie als Störgröße auftraten. In Fällen schwererer oder anhaltender Formen von Diarrhö oder in Fällen, die zu einer Dehydrierung führen, insbesondere bei Patientengruppen mit erschwerenden Risikofaktoren (Begleitmedikation, Symptomen oder Erkrankungen oder anderen prädisponierenden Umständen einschließlich erhöhtes Alter), ist die Behandlung mit Tarceva zu unterbrechen und geeignete Maßnahmen zur intensiven, intravenösen Rehydrierung der Patienten sind zu ergreifen. Weiterhin sind die Nierenfunktion und die Serumelektrolyte einschließlich Kalium bei Patienten mit einem Risiko für Dehydrierung zu überwachen.

Seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Todesfälle) sind während der Behandlung mit Tarceva berichtet worden. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation. Deshalb sollten bei solchen Patienten regelmäßige Leberfunktionsuntersuchungen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Tarceva sollte bei schwerwiegenden Veränderungen der Leberfunktion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Tarceva wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Gelegentlich wurde bei Patienten, die Tarceva erhielten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Magen-Darm-Perforation beobachtet. Patienten, die gleichzeitig antiangiogenetische Arzneimittel, Kortikosteroide, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) und/oder eine Taxan-basierte Chemotherapie erhalten, oder Patienten mit peptischen Ulzerationen oder Divertikulose in der

Vorgeschichte, weisen dieses erhöhte Risiko auf. Tarceva sollte dauerhaft nicht mehr bei Patienten angewendet werden, die eine Magen-Darm-Perforation entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

Fälle von bullösen, blasenbildenden und schuppenden Hauterkrankungen wurden berichtet, einschließlich sehr seltener Fälle mit Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse, von denen einige Fälle tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Falls Patienten unter der Behandlung mit Tarceva schwere bullöse, blasenbildende oder schuppende Hauterkrankungen entwickeln, sollte die Therapie unterbrochen oder beendet werden.

Sehr selten wurde über Fälle von Hornhautperforationen oder Hornhautgeschwüren des Auges während der Anwendung von Tarceva berichtet. Während der Therapie mit Tarceva wurde auch über andere Erkrankungen des Auges berichtet, welche ebenfalls Risikofaktoren für Hornhautperforationen/Hornhautgeschwüre darstellen, einschließlich eines abnormen Wimpernwuchses, Keratokonjunktivitis sicca oder Keratitis. Bei akuten oder sich verschlechternden Augenkrankheiten, wie z. B. Augenschmerzen, sollte die Therapie mit Tarceva unterbrochen oder beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Tabletten enthalten Lactose und sollten nicht bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption angewendet werden.

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, wie z.B. Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Antagonisten und Antazida, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel, eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Erlotinib und H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Antazida sind unbekannt. Eine geringere Bioverfügbarkeit ist jedoch wahrscheinlich. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Kombinationen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Erlotinib ist ein starker Inhibitor von CYP1A1 und ein mäßiger Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C8, sowie ein starker Inhibitor der Glucuronisierung durch UGT1A1 *in vitro*.

Die physiologische Bedeutung der starken Inhibierung von CYP1A1 ist wegen der sehr geringen Expression von CYP1A1 in menschlichem Gewebe unbekannt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erlotinib mit Ciprofloxacin, einem moderaten CYP1A2-Inhibitor, erhöhte sich die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) signifikant um 39 %, während keine statistisch signifikante Veränderung von C<sub>max</sub> gefunden wurde. In ähnlicher Weise ist die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten (AUC) um ungefähr 60 % bzw. die C<sub>max</sub> um 48 % erhöht. Die klinische Relevanz dieser Erhöhung wurde nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Ciprofloxacin oder ein starker CYP1A2-Inhibitor (z.B. Fluvoxamin) mit Erlotinib kombiniert wird. Falls unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Erlotinib beobachtet werden, kann die Dosis von Erlotinib verringert werden.

Eine Vorbehandlung mit Tarceva bzw. eine gleichzeitige Gabe von Tarceva veränderte die Clearance der prototypischen CYP3A4-Substrate Midazolam und Erythromycin nicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Midazolam schien dadurch jedoch um bis zu 24 % reduziert zu werden. In einer anderen klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Erlotinib keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des gleichzeitig gegebenen CYP3A4/2C8-Substrates Paclitaxel hat. Signifikante Wechselwirkungen mit der Clearance anderer CYP3A4-Substrate sind daher unwahrscheinlich.

Die Inhibierung der Glucuronisierung kann Wechselwirkungen mit Arzneimitteln verursachen, die Substrate von UGT1A1 sind und ausschließlich über diesen Weg eliminiert werden. Patienten mit geringen Expressionsspiegeln von UGT1A1 oder genetischen Glucuronisierungsstörungen (z.B. Gilbert-Syndrom) können erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin aufweisen und müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen. Mögliche Wechselwirkungen können mit Wirkstoffen auftreten, die durch diese Enzyme verstoffwechselt werden oder bei denen es sich um Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme handelt.

Stark wirksame Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität verringern die Metabolisierung von Erlotinib und erhöhen dessen Plasmakonzentration. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Ketoconazol (zweimal täglich 200 mg oral über 5 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, eine erhöhte Exposition gegenüber Erlotinib (AUC um 86 % und  $C_{\max}$  um 69 %) zur Folge. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Erlotinib gemeinsam mit hoch wirksamen CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Azol-Antimykotika (d.h. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol), Proteaseinhibitoren, Erythromycin oder Clarithromycin, gegeben wird. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Erlotinib reduziert werden, insbesondere beim Auftreten von Toxizitäten.

Stark wirksame Induktoren der CYP3A4-Aktivität verstärken die Metabolisierung von Erlotinib und verringern die Plasmakonzentration von Erlotinib signifikant. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Rifampicin (einmal täglich 600 mg oral über 7 Tage), einem starken CYP3A4-Induktor, eine Abnahme der medianen AUC von Erlotinib um 69 % zur Folge. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin und einer Einzeldosis von 450 mg Tarceva resultierte in einer mittleren Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) von 57,5 % bezogen auf die AUC einer Einzeldosis von 150 mg Tarceva ohne die Gabe von Rifampicin. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und Induktoren von CYP3A4 sind daher zu vermeiden. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Tarceva und einem stark wirksamen Induktor von CYP3A4, wie z.B. Rifampicin, benötigen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 300 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit (einschließlich der Nieren- und Leberfunktion und der Serumelektrolyte) in Betracht zu ziehen. Bei guter Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen kann eine weitere Erhöhung auf 450 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit in Betracht gezogen werden. Eine reduzierte Exposition kann auch bei anderen Induktoren auftreten, z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Barbituraten oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Vorsicht ist geboten, wenn diese Wirkstoffe zusammen mit Erlotinib gegeben werden. Nach Möglichkeit sollten Behandlungsalternativen ohne eine solche starke CYP3A4-induzierende Wirkung erwogen werden.

Erhöhungen der International Normalized Ratio (INR) sowie Blutungen, einschließlich gastrointestinale Blutungen, sind in klinischen Studien berichtet worden. Einige Berichte entfielen auf Patienten, denen gleichzeitig Warfarin gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8) und einige auf Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) erhielten. Patienten, die mit Warfarin oder anderen Antikoagulanzen auf Cumarinbasis behandelt werden, sind regelmäßig auf Veränderungen der Prothrombinzeit oder der INR zu überwachen.

Ergebnisse einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie zeigten nach der Gabe von Tarceva bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikante Abnahme der  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{\max}$  und der Plasmakonzentration nach 24 Stunden (2,8-, 1,5- bzw. 9-fach) (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollten Patienten, die immer noch rauchen, ermutigt werden, so früh wie möglich vor Beginn der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da sonst die Plasmakonzentrationen von Erlotinib abnehmen. Die klinische Wirkung der reduzierten Exposition ist nicht ausdrücklich bewertet worden, hat aber wahrscheinlich eine klinische Signifikanz.

Erlotinib ist ein Substrat des Wirkstoff-Transporters P-Glykoprotein. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des P-Glykoproteins, wie z.B. Cyclosporin und Verapamil, kann zu einer veränderten Verteilung und/oder zu einer veränderten Elimination von Erlotinib führen. Die Auswirkungen dieser Interaktion, z.B. auf die ZNS-Toxizität, sind nicht untersucht. Daher ist in diesen Situationen Vorsicht geboten.

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Omeprazol, einem Protonenpumpenhemmer, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 46 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 61 %. Die  $t_{max}$  sowie die Halbwertszeit blieben unverändert. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und 300 mg Ranitidin, einem H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 33 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 54 %. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Wenn jedoch Tarceva versetzt zu Ranitidin gegeben wurde, nämlich 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der zweimal täglichen Gabe von 150 mg Ranitidin, nahm die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) lediglich um 15 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 17 % ab. Die Wirkung von Antazida auf die Resorption von Erlotinib wurde nicht untersucht, jedoch kann die Resorption beeinträchtigt sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern vermieden werden sollte. Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen. Falls der Einsatz von Ranitidin erwogen wird, so sollte dies versetzt zur Gabe von Tarceva erfolgen. Tarceva ist hierbei mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Ranitidin Gabe einzunehmen.

In einer Phase-Ib-Studie hatte Gemcitabin weder signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib noch hatte Erlotinib signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Gemcitabin.

Erlotinib erhöht die Konzentration von Platin. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib mit Carboplatin und Paclitaxel zu einer Erhöhung des AUC<sub>0-48</sub> Gesamtplatins um 10,6 %. Wenngleich statistisch signifikant, wird das Ausmaß dieses Unterschiedes nicht als klinisch relevant angesehen. In der klinischen Praxis können andere Kofaktoren, wie z.B. Niereninsuffizienz, zu einer erhöhten Exposition gegenüber Carboplatin führen. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Carboplatin bzw. Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von Erlotinib festgestellt.

Capecitabin kann die Konzentration von Erlotinib erhöhen. Die Gabe von Erlotinib in Kombination mit Capecitabin führte zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der AUC von Erlotinib sowie einer grenzwertigen Erhöhung der  $C_{max}$  im Vergleich zu den Werten, die in einer anderen Studie, in der Erlotinib als Monotherapie angewendet wurde, beobachtet wurde. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Erlotinib auf die Pharmakokinetik von Capecitabin festgestellt.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Studien mit Erlotinib bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien ist eine gewisse Reproduktionstoxizität nachgewiesen worden (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva eine Schwangerschaft zu vermeiden. Für die Dauer der Behandlung und während mindestens 2 Wochen nach deren Beendigung ist eine wirksame Empfängnisverhütung durchzuführen. Bei schwangeren Frauen sollte die Therapie nur dann fortgeführt werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter gegenüber dem Risiko für den Fötus überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Erlotinib in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Gefahr einer Schädigung des Säuglings müssen Mütter angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva nicht zu stillen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt; Erlotinib steht jedoch nicht in Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Tarceva als Monotherapie verabreicht):

In einer randomisierten Doppelblindstudie (BR.21; Tarceva als Second-Line-Therapie verabreicht) wurden als häufigste Nebenwirkungen Ausschlag (Rash) (75 %) und Diarrhö (54 %) berichtet. Diese waren größtenteils vom Schweregrad 1/2 und ließen sich ohne Intervention handhaben. Ausschläge (Rash) und Diarrhö des Schweregrads 3/4 kamen bei 9 % bzw. 6 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, vor und führten jeweils bei 1 % der Patienten zum Abbruch der Studie. Eine Dosisreduktion wegen Ausschlag (Rash) und Durchfall war bei 6 % bzw. 1 % der Patienten erforderlich. In der Studie BR.21 betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags 8 Tage und bis zum Auftreten von Diarrhö 12 Tage.

Im Allgemeinen äußert sich der Ausschlag (Rash) als milder bis mäßiger erythematöser und papulopustulöser Ausschlag (Rash), der auf sonnenexponierten Hautstellen auftreten oder sich verschlechtern kann. Für Patienten, die der Sonne ausgesetzt sind, kann das Tragen von schützender Kleidung und/oder die Verwendung eines Sonnenschutzmittels (z.B. auf mineralischer Basis) angeraten sein.

Die unerwünschten Ereignisse, die in der zulassungsrelevanten Studie BR.21 bei Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, häufiger auftraten ( $\geq 3$  %) als bei Patienten der Placebogruppe und bei mindestens 10 % der Patienten in der Tarceva Gruppe vorkamen, sind in der Tabelle 1 gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) aufgeführt.

Tabelle 1: Sehr häufige Nebenwirkungen, die in der Studie BR.21 auftraten

	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alle Schweregrade	3	4	Alle Schweregrade	3	4
Schweregrad nach NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt	99	40	22	96	36	22
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Augenerkrankungen</i> Konjunktivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
Keratokonjunktivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Husten	33	4	0	29	2	0
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Diarrhö**	54	6	< 1	18	< 1	0
Übelkeit	33	3	0	24	2	0
Erbrechen	23	2	< 1	19	2	0
Stomatitis	17	< 1	0	3	0	0
Abdominalschmerz	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> Ausschlag (Rash)***	75	8	< 1	17	0	0
Pruritus	13	< 1	0	5	0	0
Trockene Haut	12	0	0	4	0	0
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> Ermüdung	52	14	4	45	16	4

\* Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, beinhalteten Pneumonie, Sepsis und Zellulitis.

\*\* Kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen.

\*\*\* Ausschlag (Rash) beinhaltete akneähnliche Dermatitis.

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (BO18192, SATURN) wurde Tarceva als Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie verabreicht. In der SATURN-Studie, die mit 889 Patienten mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem NSCLC nach einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie durchgeführt worden war, wurden keine neuen Sicherheitshinweise identifiziert.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die in der Studie BO18192 mit Tarceva behandelt wurden, waren Ausschlag (Rash) und Diarrhö (alle Schweregrade 49 % bzw. 20 %), die größtenteils vom Schweregrad 1/2 waren und keine Intervention benötigten. Ausschlag (Rash) sowie Diarrhö jeweils vom Schweregrad 3 traten bei 6 % bzw. 2 % der Patienten auf. Es wurden weder Ausschlag (Rash) noch Diarrhö vom Schweregrad 4 beobachtet. Ausschlag (Rash) und Diarrhö führten bei 1 %

bzw. < 1 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Tarceva. Eine Dosisänderung (Unterbrechung oder Reduktion) wegen Ausschlag (Rash) und Diarrhö war bei 8,3 % bzw. 3 % der Patienten erforderlich.

Pankreaskarzinom (Tarceva zusammen mit Gemcitabin verabreicht):

Bei Patienten mit Pankreaskarzinom, die in der pivotalen Studie PA.3 Tarceva 100 mg zusammen mit Gemcitabin erhielten, traten als häufigste Nebenwirkungen Ermüdung, Ausschlag (Rash) und Diarrhö auf. Im Tarceva plus Gemcitabin-Behandlungsarm wurde bei jeweils 5 % der Patienten über Ausschlag (Rash) vom Schweregrad 3/4 und Diarrhö berichtet. Die mediane Zeitdauer bis zum erstmaligen Auftreten von Ausschlag (Rash) und Diarrhö betrug 10 bzw. 15 Tage. Ausschlag (Rash) und Diarrhö machten bei jeweils 2 % der Patienten Dosisreduktionen erforderlich und führten bei bis zu 1 % der Patienten, die Tarceva plus Gemcitabin erhielten, zum Studienabbruch.

Unerwünschte Ereignisse, die in der pivotalen Studie PA.3 häufiger ( $\geq 3\%$ ) bei den mit Tarceva 100 mg plus Gemcitabin-behandelten Patienten als in der Placebo plus Gemcitabin-behandelten Gruppe und bei mindestens 10 % der Patienten in der Gruppe mit Tarceva 100 mg plus Gemcitabin auftraten, sind in der Tabelle 2 gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) aufgeführt.

Tabelle 2: Sehr häufige Nebenwirkungen, die in der Studie PA.3 (100-mg-Kollektiv) auftraten

	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alle Schwere- grade	3	4	Alle Schwere grade	3	4
<b>Schweregrad nach NCI-CTC</b>						
<b>Bevorzugter MedDRA-Ausdruck</b>	%	%	%	%	%	%
Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt	99	48	22	97	48	16
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
Infektion*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
Gewichtsabnahme	39	2	0	29	< 1	0
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>						
Depression	19	2	0	14	< 1	0
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Kopfschmerzen	15	< 1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
Husten	16	0	0	11	0	0

	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alle Schwere- grade	3	4	Alle Schwere grade	3	4
<b>Schweregrad nach NCI-CTC</b>						
<b>Bevorzugter MedDRA-Ausdruck</b>	%	%	%	%	%	%
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Diarrhö**	48	5	< 1	36	2	0
Stomatitis	22	< 1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	< 1	0	13	< 1	0
Flatulenz	13	0	0	9	< 1	0
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>						
Ausschlag (Rash)***	69	5	0	30	1	0
Alopezie	14	0	0	11	0	0
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
Fieber	36	3	0	30	4	0
Ermüdung	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

\* Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, beinhalteten Pneumonie, Sepsis und Zellulitis.

\*\* Kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen.

\*\*\* Ausschlag (Rash) beinhaltet akneähnliche Dermatitis.

#### Weitere Beobachtungen:

Die Sicherheit von Tarceva wurde bei mehr als 1200 Patienten ermittelt, die mindestens eine 150-mg-Dosis Tarceva als Monotherapie erhalten haben, und bei mehr als 300 Patienten, die Tarceva 100 mg oder 150 mg in Kombination mit Gemcitabin erhalten haben.

Die folgenden Begriffe werden zur Einteilung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit verwendet: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10 000, <1/1000), sehr selten (<1/10 000) einschließlich gemeldeter Einzelfälle.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit einer Tarceva Monotherapie und bei Patienten, die Tarceva zusammen mit einer Chemotherapie erhielten, beobachtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Nebenwirkungen mit anderen Häufigkeitskategorien sind unten zusammengefasst.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

*Häufig:* Gastrointestinale Blutungen. In klinischen Studien entfielen einige Berichte auf Patienten, denen gleichzeitig Warfarin gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.5), und einige auf Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antiphlogistika erhielten.

*Gelegentlich:* Magen-Darm-Perforationen.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

*Häufig:* Alopezie.

*Häufig (in PA.3):* Trockene Haut.

*Häufig:* Paronychie.

*Gelegentlich:* Hirsutismus, Veränderungen der Augenbrauen sowie brüchige und sich ablösende Fingernägel.

*Gelegentlich:* Milde Hautreaktionen wie Hyperpigmentierung.

*Sehr selten:* Fälle, die auf ein Stevens-Johnson-Syndrom/eine toxische epidermale Nekrolyse hinweisen und von denen einige Fälle tödlich verliefen.

*Leber- und Gallenerkrankungen:*

*Sehr häufig (in PA.3)*

*Häufig*

*(in BR.21):* Veränderte Leberfunktionswerte (einschließlich erhöhte Alaninaminotransferase [ALT]- und Aspartataminotransferase [AST]-Spiegel, erhöhtes Bilirubin). Diese Veränderungen waren hauptsächlich von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und traten nur vorübergehend auf oder hingen mit Lebermetastasen zusammen.

*Selten:* Seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Todesfälle) sind während der Behandlung mit Tarceva berichtet worden. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation (siehe Abschnitt 4.4).

*Augenerkrankungen:*

*Häufig:* Keratitis.

*Häufig:* Konjunktivitis in Studie PA.3.

*Gelegentlich:* Veränderungen der Wimpern (einschließlich einwachsender Wimpern, übermäßiges Wachstum und Verdickung der Wimpern).

*Sehr selten:* Hornhautgeschwüre und Hornhautperforationen des Auges.

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

*Häufig:* Epistaxis.

*Gelegentlich:* Schwere interstitielle Lungenerkrankungen – einschließlich Todesfälle – bei Patienten, die zur Behandlung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms oder anderer solider Tumoren im fortgeschrittenen Stadium Tarceva erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.9 Überdosierung

Orale Einzeldosen von Tarceva von bis zu 1000 mg Erlotinib bei gesunden Probanden bzw. von bis zu 1600 mg bei Patienten mit Krebs erwiesen sich als verträglich. Die wiederholte Gabe von zweimal täglich 200 mg an gesunde Probanden wurde schon nach wenigen Behandlungstagen schlecht vertragen. Aufgrund der Resultate dieser Studien kann es bei Gabe von Dosen, die über der empfohlenen Dosis liegen, zu schweren unerwünschten Ereignissen wie Diarrhö, Ausschlag (Rash) und möglicherweise zu einer erhöhten Aktivität der hepatischen Aminotransferasen kommen. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Gabe von Tarceva vorübergehend eingestellt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel, ATC-Code: L01XE03

Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Tarceva als Monotherapie verabreicht):

Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie beim NSCLC wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BO18192, SATURN) gezeigt. Diese Studie wurde mit 889 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, deren Krankheitsaktivität nach 4 Zyklen einer platinbasierten Doublet-Chemotherapie nicht weiter fortgeschritten war. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten bis zum Fortschreiten ihrer Krankheitsaktivität entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Der primäre Endpunkt der Studie war die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) sowohl bei allen Patienten als auch bei Patienten mit einem EGFR-IHC-positiven Tumor. Die Ausgangswerte zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen waren zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Patienten mit einem ECOG-Performance-Status > 1, signifikanten hepatischen oder renalen Komorbiditäten wurden nicht in die klinische Studie einbezogen.

*- Ergebnisse bei der Intent-to-treat(ITT)-Population:*

Die primäre PFS-Analyse bei allen Patienten (n = 889) zeigte in der Tarceva Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ein Risikoverhältnis (Hazard Ratio, HR) bezüglich PFS von 0,71 (95 % CI, 0,62 bis 0,82; p < 0,0001). Das mittlere PFS lag bei 22,4 Wochen in der Tarceva Gruppe und bei 16,0 Wochen in der Placebogruppe. Die Ergebnisse des PFS wurden durch eine unabhängige Überprüfung der CT-Bilder bestätigt. Die Daten zur Lebensqualität deuteten nicht auf eine nachteilige Wirkung von Erlotinib im Vergleich zu Placebo hin.

Ein PFS-HR von 0,69 (95 % CI, 0,58 bis 0,82; p < 0,0001) konnte bei der co-primären Patientenpopulation mit EGFR-IHC-positiven Tumoren gezeigt werden (n = 621). Die mittlere PFS lag bei 22,8 Wochen in der Tarceva Gruppe (Bereich: 0,1 bis 78,9 Wochen) und bei 16,2 Wochen in der Placebogruppe (Bereich: 0,1 bis 88,1 Wochen). Die PFS-Rate betrug nach 6 Monaten 27 % in der Tarceva Gruppe und 16 % in der Placebogruppe.

Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberlebenszeit betrug das HR 0,81 (95 % CI, 0,70 bis 0,95; p = 0,0088). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,0 Monate in der Tarceva Gruppe und 11,0 Monate in der Placebogruppe.

Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zogen den größten Nutzen aus der Behandlung (n = 49, PFS-HR = 0,10, 95 % CI, 0,04 bis 0,25; p < 0,0001). Bei Patienten mit EGFR-Wildtyp-Tumoren (n = 388) betrug das PFS-HR 0,78 (95 % CI, 0,63 bis 0,96; p = 0,0185) und das HR bezüglich Gesamtüberlebenszeit 0,77 (95 % CI, 0,61 bis 0,97; p = 0,0243).

*- Patienten mit unverändertem Krankheitszustand nach einer Chemotherapie:*

Patienten mit einem unveränderten Krankheitszustand (SD, stable disease) (n = 487) hatten ein PFS-HR von 0,68 (95 % CI, 0,56 bis 0,83; p < 0,0001; 12,1 Wochen in der Tarceva Gruppe bzw. 11,3 Wochen in der Placebogruppe im Median) sowie ein HR bezüglich Gesamtüberlebenszeit von 0,72 (95 % CI, 0,59 bis 0,89; p = 0,0019; 11,9 Monate in der Tarceva Gruppe bzw. 9,6 Monate in der Placebogruppe im Median).

Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit wurde in verschiedenen Subgruppen von Patienten mit unverändertem Krankheitszustand, die Tarceva erhalten haben, untersucht. Diese Untersuchungen zeigten keinen wesentlichen qualitativen Unterschied zwischen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,67, 95 % CI, 0,48 – 0,92) und Nicht-Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,76, 95 % CI 0,59 – 1,00) sowie zwischen Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (HR = 0,48, 95 % CI, 0,14 – 1,62) und ohne aktivierende EGFR-Mutationen (HR = 0,65, 95 % CI 0,48 - 0,87).

Behandlung nach Versagen von mindestens einem vorangegangenen Chemotherapieregime:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als Second-/Third-Line-Therapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BR.21) mit 731 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC gezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hatte. Die Patienten erhielten nach einem Randomisierungsschema im Verhältnis 2:1 entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Die

Studienendpunkte umfassten die Gesamtüberlebenszeit, die progressionsfreie Überlebenszeit, die Ansprechrate, die Ansprehdauer, die Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome des Lungenkarzinoms (Husten, Dyspnoe und Schmerz), sowie Sicherheit. Der primäre Endpunkt war die Überlebenszeit.

Die demographischen Merkmale waren für beide Patientengruppen in etwa gleich. Rund zwei Drittel der Patienten waren Männer, und etwa ein Drittel wiesen einen ECOG-Performance-Status(PS)-Ausgangswert von 2 auf; 9 % hatten einen ECOG-PS-Ausgangswert von 3. 93 % der Patienten in der Tarceva Gruppe bzw. 92 % in der Placebogruppe waren mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt worden, und 36 % bzw. 37 % von ihnen erhielten eine Vorbehandlung mit einem Taxan.

Das bereinigte Risikoverhältnis in Bezug auf den Tod des Patienten zwischen der Tarceva Gruppe und der Placebogruppe belief sich auf 0,73 (95 % CI, 0,60 bis 0,87) ( $p = 0,001$ ). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 31,2 % in der Tarceva Gruppe bzw. 21,5 % in der Placebogruppe. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug in der Tarceva Gruppe 6,7 Monate (95 % CI, 5,5 bis 7,8 Monate), gegenüber 4,7 Monaten in der Placebogruppe (95 % CI, 4,1 bis 6,3 Monate).

Die Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit wurden in den verschiedenen Patientenuntergruppen untersucht. Die Auswirkungen von Tarceva auf die Gesamtüberlebenszeit waren bei Patienten mit einem Ausgangswert für den Performance-Status (ECOG) von 2 - 3 (HR = 0,77; CI 0,6 - 1,0) oder 0 - 1 (HR = 0,73; CI 0,6 - 0,9), bei männlichen (HR = 0,76; CI 0,6 - 0,9) oder weiblichen Patienten (HR = 0,80; CI 0,6 - 1,1), bei Patienten unter 65 Jahren (HR = 0,75; CI 0,6 - 0,9) oder bei älteren Patienten (HR = 0,79; CI 0,6 - 1,0), bei Patienten mit einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,76; CI 0,6 - 1,0) oder mehr als einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,75; CI 0,6 - 1,0), bei kaukasischen Patienten (HR = 0,79; CI 0,6 - 1,0) oder bei asiatischen Patienten (HR = 0,61; 0,4 - 1,0), bei Patienten mit Adenokarzinomen (HR = 0,71; CI 0,6 - 0,9) oder mit Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,67; CI 0,5 - 0,9), jedoch nicht bei Patienten mit anderen histologischen Befunden (HR = 1,04; CI 0,7 - 1,5), bei Patienten im Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,92; CI 0,7 - 1,2) oder bei Patienten < Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,65; 0,5 - 0,8) ähnlich. Patienten, die nie geraucht hatten, hatten einen viel größeren Nutzen durch die Erlotinib-Behandlung (Überlebenszeit HR = 0,42; CI 0,28 - 0,64) verglichen mit Rauchern oder ehemaligen Rauchern (HR = 0,87; CI 0,71 - 1,05).

Bei den 45 % der Patienten mit bekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis bei den Patienten mit EGFR-positivem Tumor 0,68 (CI 0,49 - 0,94) und bei den Patienten mit EGFR-negativem Tumor 0,93 (CI 0,63 - 1,36) (definiert anhand des IHC-Systems unter Anwendung des diagnostischen Tests EGFR pharmDx; EGFR-negativ wurde definiert durch weniger als 10 % gefärbte Tumorzellen). Bei den verbleibenden 55 % der Patienten mit unbekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis 0,77 (CI 0,61 - 0,98).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 9,7 Wochen (95 % CI, 8,4 bis 12,4 Wochen) in der Tarceva Gruppe, gegenüber 8,0 Wochen (95 % CI, 7,9 bis 8,1 Wochen) in der Placebogruppe.

Die objektive Ansprechrate gemäß RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) betrug 8,9 % (95 % CI, 6,4 bis 12,0) in der Tarceva Gruppe. Die ersten 330 Patienten wurden zentral ausgewertet (Ansprechrate 6,2 %); 401 Patienten wurden durch den Prüfer ausgewertet (Ansprechrate 11,2 %).

Die mediane Ansprehdauer betrug 34,3 Wochen (Bereich: 9,7 bis 57,6+ Wochen). Der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung betrug 44,0 % in der Tarceva Gruppe bzw. 27,5 % in der Placebogruppe ( $p = 0,004$ ).

Ein Überlebensvorteil durch Tarceva wurde auch bei Patienten beobachtet, die kein objektives Tumor-Ansprechen erzielten (gemäß RECIST). Dies wurde bestätigt durch ein Risikoverhältnis von 0,82 (95 % CI, 0,68 bis 0,99) in Bezug auf den Tod bei Patienten, deren bestes Ansprechen eine Krankheitsstabilisierung oder Krankheitsprogression war.

Tarceva bewirkte eine positive Auswirkung auf die Symptome, indem es die Dauer bis zur Verschlimmerung von Husten, Dyspnoe und Schmerz gegenüber Placebo signifikant verlängerte.

Pankreaskarzinom (Tarceva in Studie PA.3 zusammen mit Gemcitabin verabreicht):

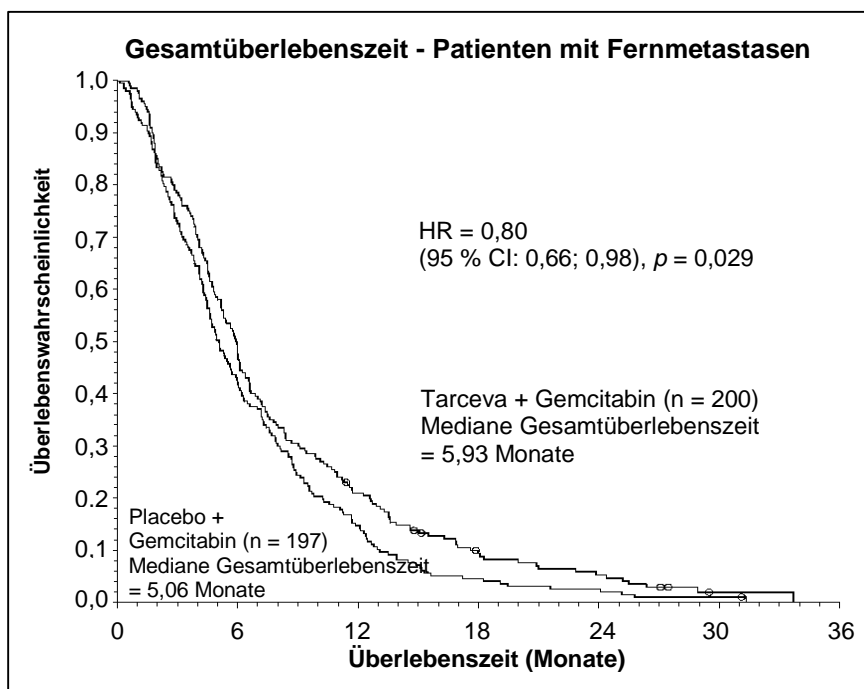
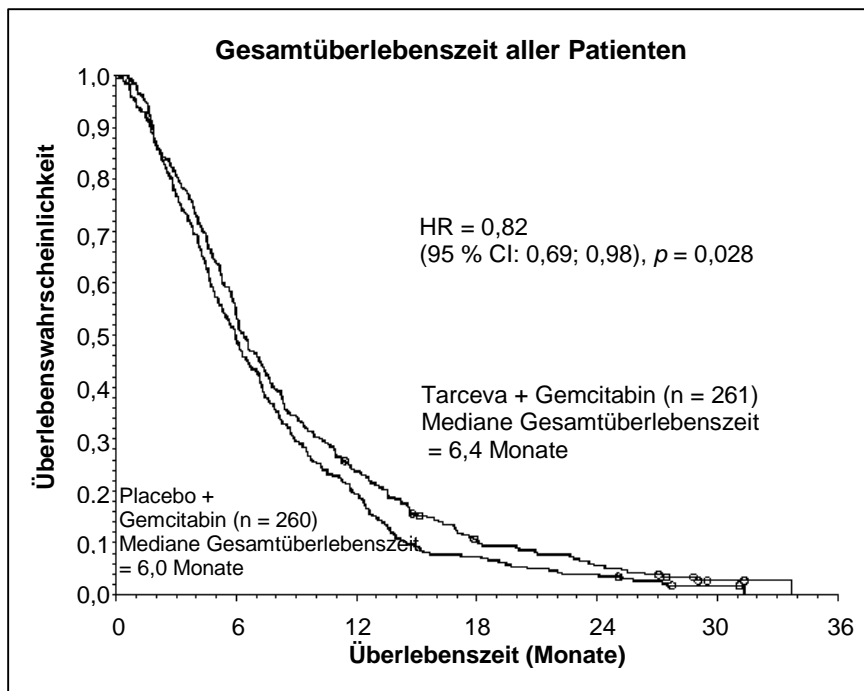
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva in Kombination mit Gemcitabin als Erstlinientherapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom beurteilt. Die Patienten erhielten randomisiert entweder einmal täglich Tarceva oder Placebo gemäß einem durchgehenden Behandlungsplan in einer Kombination mit einer intravenösen Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, Zyklus 1 – an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 und 43 eines 8-Wochen-Zyklus; Zyklus 2 und nachfolgende Zyklen - an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-Wochen-Zyklus [siehe Gemcitabin SPC für die zugelassene Dosis und den Behandlungsplan bei Pankreaskarzinom]). Tarceva oder Placebo wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten einmal täglich oral eingenommen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit.

Die Ausgangsdaten zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen der Patienten waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen, 100 mg Tarceva plus Gemcitabin oder Placebo plus Gemcitabin, ähnlich - mit Ausnahme eines etwas höheren Anteils weiblicher Patienten im Erlotinib/Gemcitabin-Behandlungsarm als im Placebo/Gemcitabin-Behandlungsarm:

<b>Ausgangswerte</b>	<b>Tarceva</b>	<b>Placebo</b>
Anteil Frauen	51 %	44 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 0	31 %	32 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 1	51 %	51 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 2	17 %	17 %
Metastasierende Erkrankung als initiale Manifestation	77 %	76 %

Die Überlebenszeit wurde in der intent-to-treat Population auf Basis der Follow-Up Überlebensdaten untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (die Ergebnisse der Patientengruppen mit metastasierter oder lokal fortgeschrittener Erkrankung stammen von einer explorativen Subgruppenanalyse).

<b>Ergebnis</b>	<b>Tarceva (Monate)</b>	<b>Placebo (Monate)</b>	<b>Differenz (Monate)</b>	<b>Differenz CI</b>	<b>HR</b>	<b>CI von HR</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gesamtpopulation</b>							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	6,4	6,0	0,41	-0,54 - 1,64	0,82	0,69 - 0,98	0,028
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,8	7,6	1,16	-0,05 - 2,34			
<b>Population mit metastasierter Erkrankung</b>							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	5,9	5,1	0,87	-0,26 - 1,56	0,80	0,66 - 0,98	0,029
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,1	6,7	1,43	0,17 - 2,66			
<b>Population mit lokal fortgeschrittener Erkrankung</b>							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	8,5	8,2	0,36	-2,43 - 2,96	0,93	0,65 - 1,35	0,713
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	10,7	10,5	0,19	-2,43 - 2,69			



Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem günstigen klinischen Bild bei Initialdiagnose (geringe Schmerzintensität, gute Lebensqualität und guter Performance-Status) einen größeren Nutzen aus der Behandlung mit Tarceva ziehen können. Der Nutzen begründet sich hauptsächlich auf einer geringen Schmerzintensität.

In einer Post-hoc-Analyse zeigten Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, eine längere Gesamtüberlebenszeit, wenn sie einen Ausschlag (Rash) entwickelten als wenn sie keinen Ausschlag (Rash) entwickelten (mediane Gesamtüberlebenszeit 7,2 Monate gegenüber 5 Monate, Risikoverhältnis 0,61). 90 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, entwickelten innerhalb der ersten 44 Tage einen Ausschlag (Rash). Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags (Rash) betrug 10 Tage.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Erlotinib nach etwa 4 Stunden erreicht. Im Rahmen einer Studie mit gesunden Probanden lag die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit bei 59 %. Die Exposition nach oraler Gabe kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sein.

Verteilung: Erlotinib hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von durchschnittlich 232 l und diffundiert in menschliches Tumorgewebe. In einer Studie mit 4 Patienten (3 mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [NSCLC] und 1 Patient mit Kehlkopfkarcinom), die täglich 150 mg Tarceva oral erhielten, wurden in Tumorgewebeproben, die am Tag 9 der Therapie chirurgisch entnommen worden waren, Konzentrationen von Erlotinib gemessen, die sich auf durchschnittlich 1185 ng/g Gewebe beliefen. Dieser Wert entspricht einem Gesamtdurchschnittswert von 63 % (Streubreite 5 - 161 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Steady State. Die aktiven Hauptmetaboliten lagen im Tumor in Konzentrationen von durchschnittlich 160 ng/g Gewebe vor, was einem Gesamtdurchschnittswert von 113 % (Streubreite 88 - 130 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht entspricht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95 %. Erlotinib bindet an Serumalbumin und an  $\alpha_1$ -saureres Glykoprotein.

Metabolismus: Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen.

Drei Hauptstoffwechselwege wurden identifiziert: 1) O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten, gefolgt von der Oxidation zu den Carbonsäuren; 2) Oxidation des Acetylenanteils, gefolgt von der Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure sowie 3) aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylenanteils. Die durch O-Demethylierung einer Seitenkette gebildeten Hauptmetaboliten von Erlotinib OSI-420 und OSI-413 wiesen in präklinischen *In-vitro*-Studien sowie in Tumormodellen *in vivo* eine vergleichbare Wirksamkeit auf wie Erlotinib. Sie liegen im Plasma in Konzentrationen vor, die < 10 % von Erlotinib ausmachen und besitzen eine ähnliche Pharmakokinetik wie Erlotinib.

Elimination: Erlotinib wird hauptsächlich in Form der Metaboliten über den Fäzes ausgeschieden (> 90 %), auf die renale Elimination entfällt nur ein kleiner Anteil (etwa 9 %) der oralen Dosis. Weniger als 2 % der oral gegebenen Dosis wird als Ausgangssubstanz ausgeschieden. Eine Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 591 Patienten, die Tarceva als Monotherapie erhielten, ergab eine durchschnittliche scheinbare Clearance von 4,47 l/h bei einer medianen Halbwertszeit von 36,2 Stunden. Daher ist mit einer Zeitspanne von zirka 7 - 8 Tagen zu rechnen, bis sich Plasmakonzentrationen im Steady State einstellen.

### Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen:

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik, wurde keine klinisch signifikante Beziehung zwischen der prognostizierten scheinbaren Clearance und dem Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit des Patienten festgestellt. Patientenspezifische Faktoren, die mit der Pharmakokinetik von Erlotinib korrelieren, sind Gesamtbilirubin im Serum,  $\alpha_1$ -saureres Glykoprotein (AGP) sowie gegenwärtige Rauchgewohnheiten. Erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins sowie erhöhte AGP-Konzentrationen waren mit einer verminderten Clearancerate von Erlotinib verbunden. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist unklar. Jedoch war bei Rauchern die Erlotinib-Clearance erhöht. Dies wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit nicht rauchenden und rauchenden gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 150 mg Erlotinib oral erhielten, bestätigt. Das geometrische Mittel der  $C_{max}$  betrug 1056 ng/ml bei den Nichtrauchern und 689 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern von 65,2 % (95 % CI: 44,3 zu 95,9,  $p = 0,031$ ). Das geometrische Mittel der  $AUC_{0-\infty}$  betrug 18726 ng•h/ml bei den Nichtrauchern und 6718 ng•h/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 35,9 % (95 % CI: 23,7 zu 54,3,  $p < 0,0001$ ). Das geometrische Mittel der  $C_{24h}$  betrug 288 ng/ml bei den

Nichtrauchern und 34,8 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 12,1 % (95 % CI: 4,82 zu 30,2,  $p = 0,0001$ ).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-NSCLC-Studie erreichten Raucher eine minimale Plasmakonzentration im Steady State von Erlotinib von 0,65 µg/ml ( $n = 16$ ). Dies war ungefähr zweimal weniger als bei ehemaligen Rauchern oder bei Patienten, die nie geraucht haben (1,28 µg/ml,  $n = 108$ ). Dieser Effekt war begleitet von einem 24%igen Anstieg der scheinbaren Plasmaclearance von Erlotinib. In einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie bei Patienten mit NSCLC, die während der Studie rauchten, zeigten die Untersuchungen zur Pharmakokinetik im Steady State einen zur Dosis proportionalen Anstieg der Exposition gegenüber Erlotinib, wenn die Dosis von Tarceva von 150 mg auf die maximal verträgliche Dosis von 300 mg gesteigert wurde. Die minimale Plasmakonzentration im Steady State betrug in dieser Studie bei Rauchern bei einer Dosierung von 300 mg 1,22 µg/ml ( $n = 17$ ).

Aufgrund der Ergebnisse aus pharmakokinetischen Studien sollte Rauchern geraten werden, während der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen sonst reduziert sein könnten.

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik scheint durch die Anwesenheit eines Opioids die Exposition um etwa 11 % erhöht zu sein.

In einer zweiten Untersuchung der Populationspharmakokinetik wurden Erlotinib-Daten von 204 Patienten mit Pankreaskarzinom ausgewertet, die Erlotinib plus Gemcitabin erhielten. Diese Untersuchung zeigte, dass die Kovarianten, die die Erlotinib-Clearance bei Patienten aus der Pankreasstudie betrafen, denen sehr ähnlich waren, die bei der vorherigen pharmakokinetischen Studie mit der Monotherapie festgestellt worden waren. Es wurden keine neuen kovarianten Effekte identifiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Gemcitabin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaclearance von Erlotinib.

Es sind keine speziellen Studien bei pädiatrischen oder älteren Patienten durchgeführt worden.

*Leberinsuffizienz:* Erlotinib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Bei Patienten mit soliden Tumoren und mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7 - 9) war der geometrische Mittelwert der  $AUC_{0-t}$  27 000 ng•h/ml und der geometrische Mittelwert der  $C_{max}$  805 ng/ml gegenüber 29 300 ng•h/ml bzw. 1 090 ng/ml bei Patienten mit normaler Leberfunktion einschließlich Patienten mit einem primären Leberzellkarzinom oder Lebermetastasen. Obwohl die  $C_{max}$  bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung statistisch signifikant geringer war, wird der Unterschied als nicht klinisch relevant betrachtet. Es liegen keine Daten über den Einfluss von schweren Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib vor. In Untersuchungen zur Populationspharmakokinetik waren erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins mit einer verlangsamten Clearancerate von Erlotinib verbunden.

*Niereninsuffizienz:* Erlotinib und seine Metaboliten werden nicht in nennenswertem Umfang über die Nieren eliminiert. Weniger als 9 % einer Einzeldosis werden mit dem Urin ausgeschieden. In Untersuchungen der Populationspharmakokinetik wurde keine signifikante Beziehung zwischen der Clearance von Erlotinib und der Clearance von Kreatinin beobachtet, es liegen jedoch keine Daten von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Zu den Folgen der chronischen Gabe, die bei mindestens einer Tierspezies oder in mindestens einer Studie beobachtet worden sind, gehören: Auswirkungen auf die Hornhaut (Atrophie, Ulzeration), Haut (Follikeldegeneration und -entzündung, Rötung und Haarausfall), Ovarien (Atrophie), Leber (Lebernekrose), Nieren (renale Papillennekrose, Tubulusdilatation) sowie auf den Magen-Darm-Trakt (verzögerte Magenentleerung und Durchfall). Die Erythrozytenparameter waren erniedrigt, während bei den Leukozyten – insbesondere den Neutrophilen – eine Zunahme verzeichnet wurde. Es wurden behandlungsbedingte Erhöhungen der ALT-, AST- und der Bilirubinwerte festgestellt. Diese Befunde wurden bei Expositionen beobachtet, die deutlich unterhalb der klinisch relevanten Exposition lagen.

Aufgrund der Wirkungsweise hat Erlotinib ein teratogenes Potenzial. Daten aus Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten in Dosen, die sich nahe an der maximal verträglichen Dosis bewegten und/oder für das Muttertier toxisch waren, eine Reproduktionstoxizität (Embryotoxizität bei Ratten, Resorption des Embryos und Fetotoxizität bei Kaninchen) und eine Entwicklungstoxizität (verringertes Wachstum der Jungtiere und verringertes Überleben bei Ratten), zeigten aber keine teratogenen Wirkungen und keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Diese Ergebnisse wurden bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet.

Erlotinib wurde in konventionellen Genotoxizitätsstudien negativ getestet. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Eine leichte phototoxische Hautreaktion wurde bei Ratten nach UV-Bestrahlung beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

#### *Filmüberzug:*

Hyprolose (E 463)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (400)  
Hypromellose (E 464)

#### *Graue Drucktinte:*

Schellack (E 904)  
Eisenoxidhydrat (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Blister mit Aluminiumfolie beschichtet, mit 30 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/311/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

19. September 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tarceva 150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tarceva 150 mg

Eine Filmtablette enthält 150 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gelbliche, runde, bikonvexe Tabletten mit einem einseitigen, braunen Aufdruck eines Logos und einem Aufdruck 'Tarceva 150'.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):

Tarceva ist als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist.

Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit EGFR-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Pankreaskarzinom:

Tarceva in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnte ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Tarceva sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt überwacht werden.

#### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 150 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen.

#### Pankreaskarzinom:

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 100 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit in Kombination mit einer Gemcitabinbehandlung eingenommen (siehe hierzu Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation, SPC] für Gemcitabin für das Anwendungsgebiet Pankreaskarzinom).

Bei Patienten, die innerhalb der ersten 4 - 8 Behandlungswochen keinen Ausschlag (Rash) entwickeln, sollte die weitere Behandlung mit Tarceva überdacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Falls eine Anpassung der Dosis erforderlich ist, sollte diese in Schritten von 50 mg herabgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tarceva ist in den Stärken 25 mg, 100 mg und 150 mg erhältlich.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten und -Modulatoren kann eine Dosisanpassung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Erlotinib wird durch Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung in die Galle eliminiert. Obwohl die Exposition gegenüber Erlotinib sowohl bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7 - 9) als auch bei Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich war, ist bei der Gabe von Tarceva an Patienten mit Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. Bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen sollte eine Dosisverringerung von Tarceva oder eine Unterbrechung der Therapie mit Tarceva in Betracht gezogen werden. Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (AST/SGOT und ALT/SGPT > 5-fach des oberen Normalwertes) durchgeführt. Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (Serumkreatininkonzentration >1,5-fach des oberen Normalwertes). Aufgrund pharmakokinetischer Daten scheint bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig zu sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Anwendung in der Pädiatrie: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Tarceva in der Pädiatrie wird nicht empfohlen.

Raucher: Das Rauchen von Zigaretten erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib um 50 - 60 %. Die maximal verträgliche Dosis von Tarceva bei Patienten mit NSCLC, die Zigaretten rauchten, betrug 300 mg. Die Wirksamkeit und die Langzeitsicherheit einer Dosierung, die höher als die empfohlenen Anfangsdosierungen ist, wurden bei Patienten, die weiterhin rauchten, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Daher sollte Rauchern geraten werden, das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedriger sind.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Schwere Überempfindlichkeit gegen Erlotinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Stark wirksame Induktoren von CYP3A4 können die Wirksamkeit von Erlotinib reduzieren, wohingegen starke Inhibitoren von CYP3A4 zu erhöhter Toxizität führen können. Die gleichzeitige Behandlung mit dieser Art von Substanzen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Rauchern sollte geraten werden, das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedriger sind. Diese erniedrigten Plasmakonzentrationen sind wahrscheinlich klinisch signifikant (siehe Abschnitt 4.5).

Gelegentlich wurde von ILD(interstitielle Lungenerkrankung)-artigen Ereignissen, einschließlich Todesfällen, bei Patienten berichtet, die wegen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Pankreaskarzinoms oder eines anderen fortgeschrittenen soliden Tumors mit Tarceva behandelt wurden. In der zulassungsrelevanten Studie BR.21 lag die Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sowohl in der Placebogruppe als auch in der Tarceva Gruppe bei 0,8 %. In der Pankreaskarzinom-Studie in Kombination mit Gemcitabin betrug die Inzidenz ILD-artiger Ereignisse in der Tarceva plus Gemcitabin-behandelten Gruppe 2,5 % versus 0,4 % in der Gruppe, die Placebo plus Gemcitabin erhielt. Die Gesamtinzidenz dieser Erkrankung betrug in allen Studien bei den mit Tarceva behandelten Patienten (einschließlich nicht kontrollierter Studien sowie Studien mit gleichzeitig angewendeter Chemotherapie) zirka 0,6 %, im Vergleich zu 0,2 % bei Patienten unter Placebo. Die bei Patienten mit Verdacht auf ILD-artige Ereignisse berichteten Diagnosen waren: Pneumonitis, Strahlungspneumonitis, Hypersensitivitätspneumonitis, interstitielle Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans, Lungenfibrose, akute respiratorische Insuffizienz (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Alveolitis und Lungeninfiltrat. Die Symptome traten einige Tage bis mehrere Monate nach Beginn der Therapie mit Tarceva auf. Störfaktoren bzw. ergänzende Faktoren, wie beispielsweise eine begleitende oder zuvor durchgeführte Chemotherapie, eine vorausgegangene Strahlentherapie, eine vorbestehende Lungenparenchymerkrankung, Lungenmetastasen oder eine Lungeninfektion, traten zahlreich auf.

Bei Patienten mit akut auftretenden neuen und/oder unerklärlichen progredienten Lungensymptomen wie Dyspnoe, Husten und Fieber, sollte die Behandlung mit Tarceva unterbrochen werden bis eine diagnostische Abklärung erfolgt ist. Patienten, die gleichzeitig mit Erlotinib und Gemcitabin behandelt werden, sollten sorgfältig auf die mögliche Entwicklung einer ILD-artigen Toxizität überwacht werden. Falls eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert wird, sollte Tarceva abgesetzt und bei Bedarf eine geeignete Therapie in die Wege geleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei etwa 50 % der Patienten, die Tarceva erhalten haben, trat Diarrhö auf, die bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung z.B. mit Loperamid behandelt werden sollte. In manchen Fällen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. In den klinischen Studien wurden die Dosierungen in Schritten von 50 mg herabgesetzt. Die schrittweise Dosisreduktion um 25 mg wurde nicht untersucht. Falls ein Patient an schweren oder anhaltenden Formen von Diarrhö, Übelkeit, Appetitverlust oder Erbrechen leidet, die mit Dehydrierung verbunden sind, sollte die Therapie mit Tarceva unterbrochen und geeignete Maßnahmen zur Behandlung der Dehydrierung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8). Es gab seltene Berichte von Hypokaliämie und Nierenversagen (einschließlich Todesfälle). Einige Fälle traten nach einer schweren Dehydrierung in Folge von Diarrhö, Erbrechen und/oder Anorexie auf, während andere Fälle zusammen mit einer gleichzeitigen Chemotherapie als Störgröße auftraten. In Fällen schwererer oder anhaltender Formen von Diarrhö oder in Fällen, die zu einer Dehydrierung führen, insbesondere bei Patientengruppen mit erschwerenden Risikofaktoren (Begleitmedikation, Symptomen oder Erkrankungen oder anderen prädisponierenden Umständen einschließlich erhöhtes Alter), ist die Behandlung mit Tarceva zu unterbrechen und geeignete Maßnahmen zur intensiven, intravenösen Rehydrierung der Patienten sind zu ergreifen. Weiterhin sind die Nierenfunktion und die Serumelektrolyte einschließlich Kalium bei Patienten mit einem Risiko für Dehydrierung zu überwachen.

Seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Todesfälle) sind während der Behandlung mit Tarceva berichtet worden. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation. Deshalb sollten bei solchen Patienten regelmäßige Leberfunktionsuntersuchungen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Tarceva sollte bei schwerwiegenden Veränderungen der Leberfunktion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Tarceva wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Gelegentlich wurde bei Patienten, die Tarceva erhielten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Magen-Darm-Perforation beobachtet. Patienten, die gleichzeitig antiangiogenetische Arzneimittel, Kortikosteroide, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) und/oder eine Taxan-basierte Chemotherapie erhalten, oder Patienten mit peptischen Ulzerationen oder Divertikulose in der

Vorgeschichte, weisen dieses erhöhte Risiko auf. Tarceva sollte dauerhaft nicht mehr bei Patienten angewendet werden, die eine Magen-Darm-Perforation entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

Fälle von bullösen, blasenbildenden und schuppenden Hauterkrankungen wurden berichtet, einschließlich sehr seltener Fälle mit Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse, von denen einige Fälle tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Falls Patienten unter der Behandlung mit Tarceva schwere bullöse, blasenbildende oder schuppende Hauterkrankungen entwickeln, sollte die Therapie unterbrochen oder beendet werden.

Sehr selten wurde über Fälle von Hornhautperforationen oder Hornhautgeschwüren des Auges während der Anwendung von Tarceva berichtet. Während der Therapie mit Tarceva wurde auch über andere Erkrankungen des Auges berichtet, welche ebenfalls Risikofaktoren für Hornhautperforationen/Hornhautgeschwüre darstellen, einschließlich eines abnormen Wimpernwuchses, Keratokonjunktivitis sicca oder Keratitis. Bei akuten oder sich verschlechternden Augenkrankheiten, wie z. B. Augenschmerzen, sollte die Therapie mit Tarceva unterbrochen oder beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Tabletten enthalten Lactose und sollten nicht bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption angewendet werden.

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, wie z.B. Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Antagonisten und Antazida, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel, eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Erlotinib und H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Antazida sind unbekannt. Eine geringere Bioverfügbarkeit ist jedoch wahrscheinlich. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Kombinationen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Erlotinib ist ein starker Inhibitor von CYP1A1 und ein mäßiger Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C8, sowie ein starker Inhibitor der Glucuronisierung durch UGT1A1 *in vitro*.

Die physiologische Bedeutung der starken Inhibierung von CYP1A1 ist wegen der sehr geringen Expression von CYP1A1 in menschlichem Gewebe unbekannt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erlotinib mit Ciprofloxacin, einem moderaten CYP1A2-Inhibitor, erhöhte sich die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) signifikant um 39 %, während keine statistisch signifikante Veränderung von C<sub>max</sub> gefunden wurde. In ähnlicher Weise ist die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten (AUC) um ungefähr 60 % bzw. die C<sub>max</sub> um 48 % erhöht. Die klinische Relevanz dieser Erhöhung wurde nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Ciprofloxacin oder ein starker CYP1A2-Inhibitor (z.B. Fluvoxamin) mit Erlotinib kombiniert wird. Falls unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Erlotinib beobachtet werden, kann die Dosis von Erlotinib verringert werden.

Eine Vorbehandlung mit Tarceva bzw. eine gleichzeitige Gabe von Tarceva veränderte die Clearance der prototypischen CYP3A4-Substrate Midazolam und Erythromycin nicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Midazolam schien dadurch jedoch um bis zu 24 % reduziert zu werden. In einer anderen klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Erlotinib keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des gleichzeitig gegebenen CYP3A4/2C8-Substrates Paclitaxel hat. Signifikante Wechselwirkungen mit der Clearance anderer CYP3A4-Substrate sind daher unwahrscheinlich.

Die Inhibierung der Glucuronisierung kann Wechselwirkungen mit Arzneimitteln verursachen, die Substrate von UGT1A1 sind und ausschließlich über diesen Weg eliminiert werden. Patienten mit geringen Expressionsspiegeln von UGT1A1 oder genetischen Glucuronisierungsstörungen (z.B. Gilbert-Syndrom) können erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin aufweisen und müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen. Mögliche Wechselwirkungen können mit Wirkstoffen auftreten, die durch diese Enzyme verstoffwechselt werden oder bei denen es sich um Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme handelt.

Stark wirksame Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität verringern die Metabolisierung von Erlotinib und erhöhen dessen Plasmakonzentration. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Ketoconazol (zweimal täglich 200 mg oral über 5 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, eine erhöhte Exposition gegenüber Erlotinib (AUC um 86 % und  $C_{\max}$  um 69 %) zur Folge. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Erlotinib gemeinsam mit hoch wirksamen CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Azol-Antimykotika (d.h. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol), Proteaseinhibitoren, Erythromycin oder Clarithromycin, gegeben wird. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Erlotinib reduziert werden, insbesondere beim Auftreten von Toxizitäten.

Stark wirksame Induktoren der CYP3A4-Aktivität verstärken die Metabolisierung von Erlotinib und verringern die Plasmakonzentration von Erlotinib signifikant. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Rifampicin (einmal täglich 600 mg oral über 7 Tage), einem starken CYP3A4-Induktor, eine Abnahme der medianen AUC von Erlotinib um 69 % zur Folge. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin und einer Einzeldosis von 450 mg Tarceva resultierte in einer mittleren Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) von 57,5 % bezogen auf die AUC einer Einzeldosis von 150 mg Tarceva ohne die Gabe von Rifampicin. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und Induktoren von CYP3A4 sind daher zu vermeiden. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Tarceva und einem stark wirksamen Induktor von CYP3A4, wie z.B. Rifampicin, benötigen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 300 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit (einschließlich der Nieren- und Leberfunktion und der Serumelektrolyte) in Betracht zu ziehen. Bei guter Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen kann eine weitere Erhöhung auf 450 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit in Betracht gezogen werden. Eine reduzierte Exposition kann auch bei anderen Induktoren auftreten, z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Barbituraten oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Vorsicht ist geboten, wenn diese Wirkstoffe zusammen mit Erlotinib gegeben werden. Nach Möglichkeit sollten Behandlungsalternativen ohne eine solche starke CYP3A4-induzierende Wirkung erwogen werden.

Erhöhungen der International Normalized Ratio (INR) sowie Blutungen, einschließlich gastrointestinale Blutungen, sind in klinischen Studien berichtet worden. Einige Berichte entfielen auf Patienten, denen gleichzeitig Warfarin gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8) und einige auf Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) erhielten. Patienten, die mit Warfarin oder anderen Antikoagulanzen auf Cumarinbasis behandelt werden, sind regelmäßig auf Veränderungen der Prothrombinzeit oder der INR zu überwachen.

Ergebnisse einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie zeigten nach der Gabe von Tarceva bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikante Abnahme der  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{\max}$  und der Plasmakonzentration nach 24 Stunden (2,8-, 1,5- bzw. 9-fach) (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollten Patienten, die immer noch rauchen, ermutigt werden, so früh wie möglich vor Beginn der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da sonst die Plasmakonzentrationen von Erlotinib abnehmen. Die klinische Wirkung der reduzierten Exposition ist nicht ausdrücklich bewertet worden, hat aber wahrscheinlich eine klinische Signifikanz.

Erlotinib ist ein Substrat des Wirkstoff-Transporters P-Glykoprotein. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des P-Glykoproteins, wie z.B. Cyclosporin und Verapamil, kann zu einer veränderten Verteilung und/oder zu einer veränderten Elimination von Erlotinib führen. Die Auswirkungen dieser Interaktion, z.B. auf die ZNS-Toxizität, sind nicht untersucht. Daher ist in diesen Situationen Vorsicht geboten.

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Omeprazol, einem Protonenpumpenhemmer, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 46 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 61 %. Die  $t_{max}$  sowie die Halbwertszeit blieben unverändert. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und 300 mg Ranitidin, einem H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 33 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 54 %. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Wenn jedoch Tarceva versetzt zu Ranitidin gegeben wurde, nämlich 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der zweimal täglichen Gabe von 150 mg Ranitidin, nahm die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) lediglich um 15 % und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um 17 % ab. Die Wirkung von Antazida auf die Resorption von Erlotinib wurde nicht untersucht, jedoch kann die Resorption beeinträchtigt sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern vermieden werden sollte. Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen. Falls der Einsatz von Ranitidin erwogen wird, so sollte dies versetzt zur Gabe von Tarceva erfolgen. Tarceva ist hierbei mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Ranitidin Gabe einzunehmen.

In einer Phase-Ib-Studie hatte Gemcitabin weder signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib noch hatte Erlotinib signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Gemcitabin.

Erlotinib erhöht die Konzentration von Platin. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib mit Carboplatin und Paclitaxel zu einer Erhöhung des AUC<sub>0-48</sub> Gesamtplatins um 10,6 %. Wenngleich statistisch signifikant, wird das Ausmaß dieses Unterschiedes nicht als klinisch relevant angesehen. In der klinischen Praxis können andere Kofaktoren, wie z.B. Niereninsuffizienz, zu einer erhöhten Exposition gegenüber Carboplatin führen. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Carboplatin bzw. Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von Erlotinib festgestellt.

Capecitabin kann die Konzentration von Erlotinib erhöhen. Die Gabe von Erlotinib in Kombination mit Capecitabin führte zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der AUC von Erlotinib sowie einer grenzwertigen Erhöhung der  $C_{max}$  im Vergleich zu den Werten, die in einer anderen Studie, in der Erlotinib als Monotherapie angewendet wurde, beobachtet wurde. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Erlotinib auf die Pharmakokinetik von Capecitabin festgestellt.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Studien mit Erlotinib bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien ist eine gewisse Reproduktionstoxizität nachgewiesen worden (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva eine Schwangerschaft zu vermeiden. Für die Dauer der Behandlung und während mindestens 2 Wochen nach deren Beendigung ist eine wirksame Empfängnisverhütung durchzuführen. Bei schwangeren Frauen sollte die Therapie nur dann fortgeführt werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter gegenüber dem Risiko für den Fötus überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Erlotinib in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Gefahr einer Schädigung des Säuglings müssen Mütter angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva nicht zu stillen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt; Erlotinib steht jedoch nicht in Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Tarceva als Monotherapie verabreicht):

In einer randomisierten Doppelblindstudie (BR.21; Tarceva als Second-Line-Therapie verabreicht) wurden als häufigste Nebenwirkungen Ausschlag (Rash) (75 %) und Diarrhö (54 %) berichtet. Diese waren größtenteils vom Schweregrad 1/2 und ließen sich ohne Intervention handhaben. Ausschläge (Rash) und Diarrhö des Schweregrads 3/4 kamen bei 9 % bzw. 6 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, vor und führten jeweils bei 1 % der Patienten zum Abbruch der Studie. Eine Dosisreduktion wegen Ausschlag (Rash) und Durchfall war bei 6 % bzw. 1 % der Patienten erforderlich. In der Studie BR.21 betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags 8 Tage und bis zum Auftreten von Diarrhö 12 Tage.

Im Allgemeinen äußert sich der Ausschlag (Rash) als milder bis mäßiger erythematöser und papulopustulöser Ausschlag (Rash), der auf sonnenexponierten Hautstellen auftreten oder sich verschlechtern kann. Für Patienten, die der Sonne ausgesetzt sind, kann das Tragen von schützender Kleidung und/oder die Verwendung eines Sonnenschutzmittels (z.B. auf mineralischer Basis) angeraten sein.

Die unerwünschten Ereignisse, die in der zulassungsrelevanten Studie BR.21 bei Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, häufiger auftraten ( $\geq 3$  %) als bei Patienten der Placebogruppe und bei mindestens 10 % der Patienten in der Tarceva Gruppe vorkamen, sind in der Tabelle 1 gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) aufgeführt.

Tabelle 1: Sehr häufige Nebenwirkungen, die in der Studie BR.21 auftraten

	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alle Schwere- grade	3	4	Alle Schwere- grade	3	4
<b>Schweregrad nach NCI-CTC</b>	%	%	%	%	%	%
<b>Bevorzugter MedDRA-Ausdruck</b>						
Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt	99	40	22	96	36	22
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Augenerkrankungen</i>						
Konjunktivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
Keratokonjunktivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Husten	33	4	0	29	2	0
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Diarrhö**	54	6	< 1	18	< 1	0
Übelkeit	33	3	0	24	2	0
Erbrechen	23	2	< 1	19	2	0
Stomatitis	17	< 1	0	3	0	0
Abdominalschmerz	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>						
Ausschlag (Rash)***	75	8	< 1	17	0	0
Pruritus	13	< 1	0	5	0	0
Trockene Haut	12	0	0	4	0	0
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
Ermüdung	52	14	4	45	16	4

\* Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, beinhalteten Pneumonie, Sepsis und Zellulitis.

\*\* Kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen.

\*\*\* Ausschlag (Rash) beinhaltete akneähnliche Dermatitis.

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (BO18192, SATURN) wurde Tarceva als Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie verabreicht. In der SATURN-Studie, die mit 889 Patienten mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem NSCLC nach einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie durchgeführt worden war, wurden keine neuen Sicherheitshinweise identifiziert.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die in der Studie BO18192 mit Tarceva behandelt wurden, waren Ausschlag (Rash) und Diarrhö (alle Schweregrade 49 % bzw. 20 %), die größtenteils vom Schweregrad 1/2 waren und keine Intervention benötigten. Ausschlag (Rash) sowie Diarrhö jeweils vom Schweregrad 3 traten bei 6 % bzw. 2 % der Patienten auf. Es wurden weder Ausschlag (Rash) noch Diarrhö vom Schweregrad 4 beobachtet. Ausschlag (Rash) und Diarrhö führten bei 1 %

bzw. < 1 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Tarceva. Eine Dosisänderung (Unterbrechung oder Reduktion) wegen Ausschlag (Rash) und Diarrhö war bei 8,3 % bzw. 3 % der Patienten erforderlich.

Pankreaskarzinom (Tarceva zusammen mit Gemcitabin verabreicht):

Bei Patienten mit Pankreaskarzinom, die in der pivotalen Studie PA.3 Tarceva 100 mg zusammen mit Gemcitabin erhielten, traten als häufigste Nebenwirkungen Ermüdung, Ausschlag (Rash) und Diarrhö auf. Im Tarceva plus Gemcitabin-Behandlungsarm wurde bei jeweils 5 % der Patienten über Ausschlag (Rash) vom Schweregrad 3/4 und Diarrhö berichtet. Die mediane Zeitdauer bis zum erstmaligen Auftreten von Ausschlag (Rash) und Diarrhö betrug 10 bzw. 15 Tage. Ausschlag (Rash) und Diarrhö machten bei jeweils 2 % der Patienten Dosisreduktionen erforderlich und führten bei bis zu 1 % der Patienten, die Tarceva plus Gemcitabin erhielten, zum Studienabbruch.

Unerwünschte Ereignisse, die in der pivotalen Studie PA.3 häufiger ( $\geq 3\%$ ) bei den mit Tarceva 100 mg plus Gemcitabin-behandelten Patienten als in der Placebo plus Gemcitabin-behandelten Gruppe und bei mindestens 10 % der Patienten in der Gruppe mit Tarceva 100 mg plus Gemcitabin auftraten, sind in der Tabelle 2 gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) aufgeführt.

Tabelle 2: Sehr häufige Nebenwirkungen, die in der Studie PA.3 (100-mg-Kollektiv) auftraten

	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alle Schwere grade	3	4	Alle Schwere grade	3	4
Bevorzugter MedDRA-Ausdruck	%	%	%	%	%	%
Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt	99	48	22	97	48	16
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
Infektion*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
Gewichtsabnahme	39	2	0	29	< 1	0
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>						
Depression	19	2	0	14	< 1	0
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Kopfschmerzen	15	< 1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
Husten	16	0	0	11	0	0

	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alle Schwere grade	3	4	Alle Schwere grade	3	4
<b>Schweregrad nach NCI-CTC</b>						
<b>Bevorzugter MedDRA-Ausdruck</b>	%	%	%	%	%	%
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Diarrhö**	48	5	< 1	36	2	0
Stomatitis	22	< 1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	< 1	0	13	< 1	0
Flatulenz	13	0	0	9	< 1	0
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>						
Ausschlag (Rash)***	69	5	0	30	1	0
Alopezie	14	0	0	11	0	0
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
Fieber	36	3	0	30	4	0
Ermüdung	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

\* Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, beinhalteten Pneumonie, Sepsis und Zellulitis.

\*\* Kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen.

\*\*\* Ausschlag (Rash) beinhaltet akneähnliche Dermatitis.

#### Weitere Beobachtungen:

Die Sicherheit von Tarceva wurde bei mehr als 1200 Patienten ermittelt, die mindestens eine 150-mg-Dosis Tarceva als Monotherapie erhalten haben, und bei mehr als 300 Patienten, die Tarceva 100 mg oder 150 mg in Kombination mit Gemcitabin erhalten haben.

Die folgenden Begriffe werden zur Einteilung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit verwendet: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10 000, <1/1000), sehr selten (<1/10 000) einschließlich gemeldeter Einzelfälle.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit einer Tarceva Monotherapie und bei Patienten, die Tarceva zusammen mit einer Chemotherapie erhielten, beobachtet. Sehr häufige Nebenwirkungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Nebenwirkungen mit anderen Häufigkeitskategorien sind unten zusammengefasst.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

*Häufig:* Gastrointestinale Blutungen. In klinischen Studien entfielen einige Berichte auf Patienten, denen gleichzeitig Warfarin gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.5), und einige auf Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antiphlogistika erhielten.

*Gelegentlich:* Magen-Darm-Perforationen.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

*Häufig:* Alopezie.

*Häufig (in PA.3):* Trockene Haut.

*Häufig:* Paronychie.

*Gelegentlich:* Hirsutismus, Veränderungen der Augenbrauen sowie brüchige und sich ablösende Fingernägel.

*Gelegentlich:* Milde Hautreaktionen wie Hyperpigmentierung.

*Sehr selten:* Fälle, die auf ein Stevens-Johnson-Syndrom/eine toxische epidermale Nekrolyse hinweisen und von denen einige Fälle tödlich verliefen.

*Leber- und Gallenerkrankungen:*

*Sehr häufig (in PA.3)*

*Häufig*

*(in BR.21):* Veränderte Leberfunktionswerte (einschließlich erhöhte Alaninaminotransferase [ALT]- und Aspartataminotransferase [AST]-Spiegel, erhöhtes Bilirubin). Diese Veränderungen waren hauptsächlich von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und traten nur vorübergehend auf oder hingen mit Lebermetastasen zusammen.

*Selten:* Seltene Fälle von Leberversagen (einschließlich Todesfälle) sind während der Behandlung mit Tarceva berichtet worden. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation (siehe Abschnitt 4.4).

*Augenerkrankungen:*

*Häufig:* Keratitis.

*Häufig:* Konjunktivitis in Studie PA.3.

*Gelegentlich:* Veränderungen der Wimpern (einschließlich einwachsender Wimpern, übermäßiges Wachstum und Verdickung der Wimpern).

*Sehr selten:* Hornhautgeschwüre und Hornhautperforationen des Auges.

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

*Häufig:* Epistaxis.

*Gelegentlich:* Schwere interstitielle Lungenerkrankungen – einschließlich Todesfälle – bei Patienten, die zur Behandlung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms oder anderer solider Tumoren im fortgeschrittenen Stadium Tarceva erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.9 Überdosierung**

Orale Einzeldosen von Tarceva von bis zu 1000 mg Erlotinib bei gesunden Probanden bzw. von bis zu 1600 mg bei Patienten mit Krebs erwiesen sich als verträglich. Die wiederholte Gabe von zweimal täglich 200 mg an gesunde Probanden wurde schon nach wenigen Behandlungstagen schlecht vertragen. Aufgrund der Resultate dieser Studien kann es bei Gabe von Dosen, die über der empfohlenen Dosis liegen, zu schweren unerwünschten Ereignissen wie Diarrhö, Ausschlag (Rash) und möglicherweise zu einer erhöhten Aktivität der hepatischen Aminotransferasen kommen. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Gabe von Tarceva vorübergehend eingestellt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel, ATC-Code: L01XE03

Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Tarceva als Monotherapie verabreicht):

Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie beim NSCLC wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BO18192, SATURN) gezeigt. Diese Studie wurde mit 889 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, deren Krankheitsaktivität nach 4 Zyklen einer platinbasierten Doublet-Chemotherapie nicht weiter fortgeschritten ist. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten bis zum Fortschreiten ihrer Krankheitsaktivität entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Der primäre Endpunkt der Studie war die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) sowohl bei allen Patienten als auch bei Patienten mit einem EGFR-IHC-positiven Tumor. Die Ausgangswerte zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen waren zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Patienten mit einem ECOG-Performance-Status > 1, signifikanten hepatischen oder renalen Komorbiditäten wurden nicht in die klinische Studie einbezogen.

*- Ergebnisse bei der Intent-to-treat(ITT)-Population:*

Die primäre PFS-Analyse bei allen Patienten (n = 889) zeigte in der Tarceva Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ein Risikoverhältnis (Hazard Ratio, HR) bezüglich PFS von 0,71 (95 % CI, 0,62 bis 0,82; p < 0,0001). Das mittlere PFS lag bei 22,4 Wochen in der Tarceva Gruppe und bei 16,0 Wochen in der Placebogruppe. Die Ergebnisse des PFS wurden durch eine unabhängige Überprüfung der CT-Bilder bestätigt. Die Daten zur Lebensqualität deuteten nicht auf eine nachteilige Wirkung von Erlotinib im Vergleich zu Placebo hin.

Ein PFS-HR von 0,69 (95 % CI, 0,58 bis 0,82; p < 0,0001) konnte bei der co-primären Patientenpopulation mit EGFR-IHC-positiven Tumoren gezeigt werden (n = 621). Die mittlere PFS lag bei 22,8 Wochen in der Tarceva Gruppe (Bereich: 0,1 bis 78,9 Wochen) und bei 16,2 Wochen in der Placebogruppe (Bereich: 0,1 bis 88,1 Wochen). Die PFS-Rate betrug nach 6 Monaten 27 % in der Tarceva Gruppe und 16 % in der Placebogruppe.

Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberlebenszeit betrug das HR 0,81 (95 % CI, 0,70 bis 0,95; p = 0,0088). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,0 Monate in der Tarceva Gruppe und 11,0 Monate in der Placebogruppe.

Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zogen den größten Nutzen aus der Behandlung (n = 49, PFS-HR = 0,10, 95 % CI, 0,04 bis 0,25; p < 0,0001). Bei Patienten mit EGFR-Wildtyp-Tumoren (n = 388) betrug das PFS-HR 0,78 (95 % CI, 0,63 bis 0,96; p = 0,0185) und das HR bezüglich Gesamtüberlebenszeit 0,77 (95 % CI, 0,61 bis 0,97; p = 0,0243).

*- Patienten mit unverändertem Krankheitszustand nach einer Chemotherapie:*

Patienten mit einem unveränderten Krankheitszustand (SD, stable disease) (n = 487) hatten ein PFS-HR von 0,68 (95 % CI, 0,56 bis 0,83; p < 0,0001; 12,1 Wochen in der Tarceva Gruppe bzw. 11,3 Wochen in der Placebogruppe im Median) sowie ein HR bezüglich Gesamtüberlebenszeit von 0,72 (95 % CI, 0,59 bis 0,89; p = 0,0019; 11,9 Monate in der Tarceva Gruppe bzw. 9,6 Monate in der Placebogruppe im Median).

Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit wurde in verschiedenen Subgruppen von Patienten mit unverändertem Krankheitszustand, die Tarceva erhalten haben, untersucht. Diese Untersuchungen zeigten keinen wesentlichen qualitativen Unterschied zwischen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,67, 95 % CI, 0,48 – 0,92) und Nicht-Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,76, 95 % CI 0,59 – 1,00) sowie zwischen Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (HR = 0,48, 95 % CI, 0,14 – 1,62) und ohne aktivierende EGFR-Mutationen (HR = 0,65, 95 % CI 0,48 - 0,87).

Behandlung nach Versagen von mindestens einem vorangegangenen Chemotherapieregime:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als Second-/Third-Line-Therapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BR.21) mit 731 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC gezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hatte. Die Patienten erhielten nach einem Randomisierungsschema im Verhältnis 2:1 entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Die

Studienendpunkte umfassten die Gesamtüberlebenszeit, die progressionsfreie Überlebenszeit, die Ansprechrate, die Ansprehdauer, die Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome des Lungenkarzinoms (Husten, Dyspnoe und Schmerz), sowie Sicherheit. Der primäre Endpunkt war die Überlebenszeit.

Die demographischen Merkmale waren für beide Patientengruppen in etwa gleich. Rund zwei Drittel der Patienten waren Männer, und etwa ein Drittel wiesen einen ECOG-Performance-Status(PS)-Ausgangswert von 2 auf; 9 % hatten einen ECOG-PS-Ausgangswert von 3. 93 % der Patienten in der Tarceva Gruppe bzw. 92 % in der Placebogruppe waren mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt worden, und 36 % bzw. 37 % von ihnen erhielten eine Vorbehandlung mit einem Taxan.

Das bereinigte Risikoverhältnis in Bezug auf den Tod des Patienten zwischen der Tarceva Gruppe und der Placebogruppe belief sich auf 0,73 (95 % CI, 0,60 bis 0,87) ( $p = 0,001$ ). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 31,2 % in der Tarceva Gruppe bzw. 21,5 % in der Placebogruppe. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug in der Tarceva Gruppe 6,7 Monate (95 % CI, 5,5 bis 7,8 Monate), gegenüber 4,7 Monaten in der Placebogruppe (95 % CI, 4,1 bis 6,3 Monate).

Die Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit wurden in den verschiedenen Patientenuntergruppen untersucht. Die Auswirkungen von Tarceva auf die Gesamtüberlebenszeit waren bei Patienten mit einem Ausgangswert für den Performance-Status (ECOG) von 2 - 3 (HR = 0,77; CI 0,6 - 1,0) oder 0 - 1 (HR = 0,73; CI 0,6 - 0,9), bei männlichen (HR = 0,76; CI 0,6 - 0,9) oder weiblichen Patienten (HR = 0,80; CI 0,6 - 1,1), bei Patienten unter 65 Jahren (HR = 0,75; CI 0,6 - 0,9) oder bei älteren Patienten (HR = 0,79; CI 0,6 - 1,0), bei Patienten mit einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,76; CI 0,6 - 1,0) oder mehr als einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,75; CI 0,6 - 1,0), bei kaukasischen Patienten (HR = 0,79; CI 0,6 - 1,0) oder bei asiatischen Patienten (HR = 0,61; 0,4 - 1,0), bei Patienten mit Adenokarzinomen (HR = 0,71; CI 0,6 - 0,9) oder mit Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,67; CI 0,5 - 0,9), jedoch nicht bei Patienten mit anderen histologischen Befunden (HR = 1,04; CI 0,7 - 1,5), bei Patienten im Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,92; CI 0,7 - 1,2) oder bei Patienten < Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,65; 0,5 - 0,8) ähnlich. Patienten, die nie geraucht hatten, hatten einen viel größeren Nutzen durch die Erlotinib-Behandlung (Überlebenszeit HR = 0,42; CI 0,28 - 0,64) verglichen mit Rauchern oder ehemaligen Rauchern (HR = 0,87; CI 0,71 - 1,05).

Bei den 45 % der Patienten mit bekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis bei den Patienten mit EGFR-positivem Tumor 0,68 (CI 0,49 - 0,94) und bei den Patienten mit EGFR-negativem Tumor 0,93 (CI 0,63 - 1,36) (definiert anhand des IHC-Systems unter Anwendung des diagnostischen Tests EGFR pharmDx; EGFR-negativ wurde definiert durch weniger als 10 % gefärbte Tumorzellen). Bei den verbleibenden 55 % der Patienten mit unbekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis 0,77 (CI 0,61 - 0,98).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 9,7 Wochen (95 % CI, 8,4 bis 12,4 Wochen) in der Tarceva Gruppe, gegenüber 8,0 Wochen (95 % CI, 7,9 bis 8,1 Wochen) in der Placebogruppe.

Die objektive Ansprechrate gemäß RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) betrug 8,9 % (95 % CI, 6,4 bis 12,0) in der Tarceva Gruppe. Die ersten 330 Patienten wurden zentral ausgewertet (Ansprechrate 6,2 %); 401 Patienten wurden durch den Prüfer ausgewertet (Ansprechrate 11,2 %).

Die mediane Ansprehdauer betrug 34,3 Wochen (Bereich: 9,7 bis 57,6+ Wochen). Der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung betrug 44,0 % in der Tarceva Gruppe bzw. 27,5 % in der Placebogruppe ( $p = 0,004$ ).

Ein Überlebensvorteil durch Tarceva wurde auch bei Patienten beobachtet, die kein objektives Tumor-Ansprechen erzielten (gemäß RECIST). Dies wurde bestätigt durch ein Risikoverhältnis von 0,82 (95 % CI, 0,68 bis 0,99) in Bezug auf den Tod bei Patienten, deren bestes Ansprechen eine Krankheitsstabilisierung oder Krankheitsprogression war.

Tarceva bewirkte eine positive Auswirkung auf die Symptome, indem es die Dauer bis zur Verschlimmerung von Husten, Dyspnoe und Schmerz gegenüber Placebo signifikant verlängerte.

Pankreaskarzinom (Tarceva in Studie PA.3 zusammen mit Gemcitabin verabreicht):

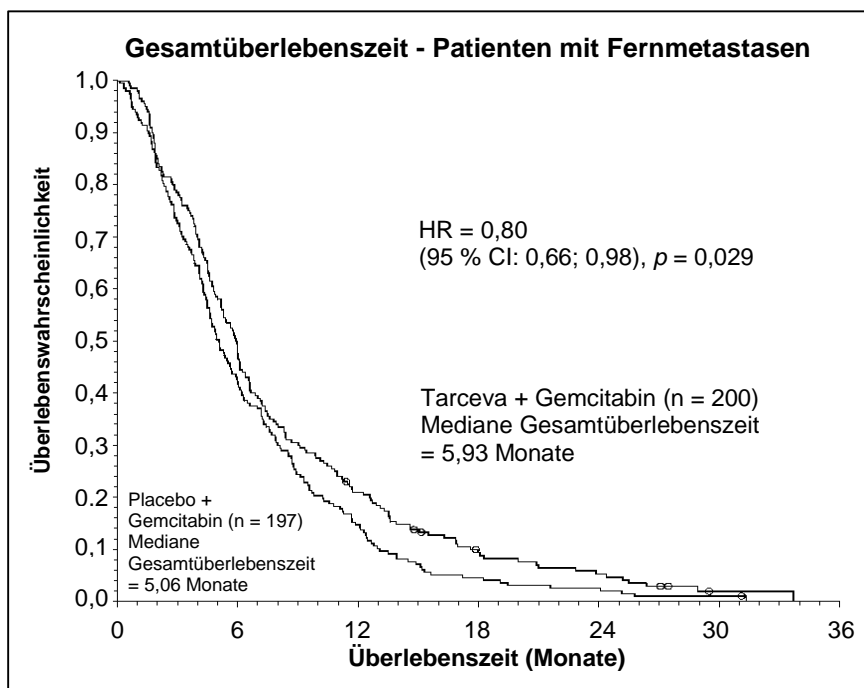
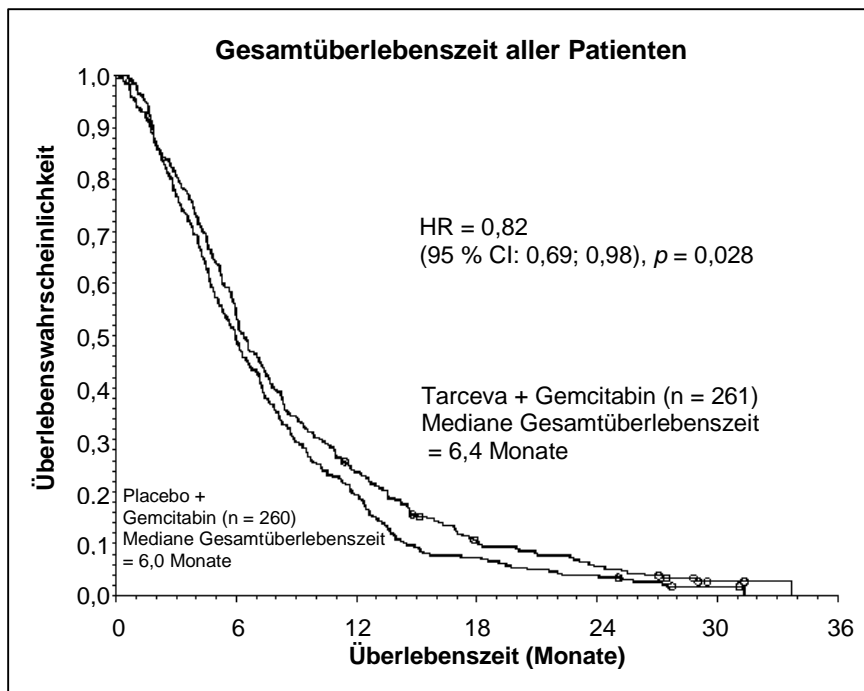
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva in Kombination mit Gemcitabin als Erstlinientherapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom beurteilt. Die Patienten erhielten randomisiert entweder einmal täglich Tarceva oder Placebo gemäß einem durchgehenden Behandlungsplan in einer Kombination mit einer intravenösen Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, Zyklus 1 – an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 und 43 eines 8-Wochen-Zyklus; Zyklus 2 und nachfolgende Zyklen - an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-Wochen-Zyklus [siehe Gemcitabin SPC für die zugelassene Dosis und den Behandlungsplan bei Pankreaskarzinom]). Tarceva oder Placebo wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten einmal täglich oral eingenommen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit.

Die Ausgangsdaten zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen der Patienten waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen, 100 mg Tarceva plus Gemcitabin oder Placebo plus Gemcitabin, ähnlich - mit Ausnahme eines etwas höheren Anteils weiblicher Patienten im Erlotinib/Gemcitabin-Behandlungsarm als im Placebo/Gemcitabin-Behandlungsarm:

Ausgangswerte	Tarceva	Placebo
Anteil Frauen	51 %	44 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 0	31 %	32 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 1	51 %	51 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 2	17 %	17 %
Metastasierende Erkrankung als initiale Manifestation	77 %	76 %

Die Überlebenszeit wurde in der intent-to-treat Population auf Basis der Follow-Up Überlebensdaten untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (die Ergebnisse der Patientengruppen mit metastasierter oder lokal fortgeschrittener Erkrankung stammen von einer explorativen Subgruppenanalyse).

Ergebnis	Tarceva (Monate)	Placebo (Monate)	Differenz (Monate)	Differenz CI	HR	CI von HR	p-Wert
Gesamtpopulation							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	6,4	6,0	0,41	-0,54 - 1,64	0,82	0,69 - 0,98	0,028
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,8	7,6	1,16	-0,05 - 2,34			
Population mit metastasierter Erkrankung							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	5,9	5,1	0,87	-0,26 - 1,56	0,80	0,66 - 0,98	0,029
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,1	6,7	1,43	0,17 - 2,66			
Population mit lokal fortgeschrittener Erkrankung							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	8,5	8,2	0,36	-2,43 - 2,96	0,93	0,65 - 1,35	0,713
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	10,7	10,5	0,19	-2,43 - 2,69			



Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem günstigen klinischen Bild bei Initialdiagnose (geringe Schmerzintensität, gute Lebensqualität und guter Performance-Status) einen größeren Nutzen aus der Behandlung mit Tarceva ziehen können. Der Nutzen begründet sich hauptsächlich auf einer geringen Schmerzintensität.

In einer Post-hoc-Analyse zeigten Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, eine längere Gesamtüberlebenszeit, wenn sie einen Ausschlag (Rash) entwickelten als wenn sie keinen Ausschlag (Rash) entwickelten (mediane Gesamtüberlebenszeit 7,2 Monate gegenüber 5 Monate, Risikoverhältnis 0,61). 90 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, entwickelten innerhalb der ersten 44 Tage einen Ausschlag (Rash). Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags (Rash) betrug 10 Tage.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Erlotinib nach etwa 4 Stunden erreicht. Im Rahmen einer Studie mit gesunden Probanden lag die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit bei 59 %. Die Exposition nach oraler Gabe kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sein.

Verteilung: Erlotinib hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von durchschnittlich 232 l und diffundiert in menschliches Tumorgewebe. In einer Studie mit 4 Patienten (3 mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [NSCLC] und 1 Patient mit Kehlkopfkarcinom), die täglich 150 mg Tarceva oral erhielten, wurden in Tumorgewebeproben, die am Tag 9 der Therapie chirurgisch entnommen worden waren, Konzentrationen von Erlotinib gemessen, die sich auf durchschnittlich 1185 ng/g Gewebe beliefen. Dieser Wert entspricht einem Gesamtdurchschnittswert von 63 % (Streubreite 5 - 161 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Steady State. Die aktiven Hauptmetaboliten lagen im Tumor in Konzentrationen von durchschnittlich 160 ng/g Gewebe vor, was einem Gesamtdurchschnittswert von 113 % (Streubreite 88 - 130 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht entspricht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95 %. Erlotinib bindet an Serumalbumin und an  $\alpha_1$ -saureres Glykoprotein.

Metabolismus: Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen.

Drei Hauptstoffwechselwege wurden identifiziert: 1) O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten, gefolgt von der Oxidation zu den Carbonsäuren; 2) Oxidation des Acetylenanteils, gefolgt von der Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure sowie 3) aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylenanteils. Die durch O-Demethylierung einer Seitenkette gebildeten Hauptmetaboliten von Erlotinib OSI-420 und OSI-413 wiesen in präklinischen *In-vitro*-Studien sowie in Tumormodellen *in vivo* eine vergleichbare Wirksamkeit auf wie Erlotinib. Sie liegen im Plasma in Konzentrationen vor, die < 10 % von Erlotinib ausmachen und besitzen eine ähnliche Pharmakokinetik wie Erlotinib.

Elimination: Erlotinib wird hauptsächlich in Form der Metaboliten über den Fäzes ausgeschieden (> 90 %), auf die renale Elimination entfällt nur ein kleiner Anteil (etwa 9 %) der oralen Dosis. Weniger als 2 % der oral gegebenen Dosis wird als Ausgangssubstanz ausgeschieden. Eine Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 591 Patienten, die Tarceva als Monotherapie erhielten, ergab eine durchschnittliche scheinbare Clearance von 4,47 l/h bei einer medianen Halbwertszeit von 36,2 Stunden. Daher ist mit einer Zeitspanne von zirka 7 - 8 Tagen zu rechnen, bis sich Plasmakonzentrationen im Steady State einstellen.

### Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen:

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik, wurde keine klinisch signifikante Beziehung zwischen der prognostizierten scheinbaren Clearance und dem Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit des Patienten festgestellt. Patientenspezifische Faktoren, die mit der Pharmakokinetik von Erlotinib korrelieren, sind Gesamtbilirubin im Serum,  $\alpha_1$ -saureres Glykoprotein (AGP) sowie gegenwärtige Rauchgewohnheiten. Erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins sowie erhöhte AGP-Konzentrationen waren mit einer verminderten Clearancerate von Erlotinib verbunden. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist unklar. Jedoch war bei Rauchern die Erlotinib-Clearance erhöht. Dies wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit nicht rauchenden und rauchenden gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 150 mg Erlotinib oral erhielten, bestätigt. Das geometrische Mittel der  $C_{max}$  betrug 1056 ng/ml bei den Nichtrauchern und 689 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern von 65,2 % (95 % CI: 44,3 zu 95,9,  $p = 0,031$ ). Das geometrische Mittel der  $AUC_{0-\infty}$  betrug 18726 ng•h/ml bei den Nichtrauchern und 6718 ng•h/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 35,9 % (95 % CI: 23,7 zu 54,3,  $p < 0,0001$ ). Das geometrische Mittel der  $C_{24h}$  betrug 288 ng/ml bei den

Nichtrauchern und 34,8 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 12,1 % (95 % CI: 4,82 zu 30,2, p = 0,0001).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-NSCLC-Studie erreichten Raucher eine minimale Plasmakonzentration im Steady State von Erlotinib von 0,65 µg/ml (n = 16). Dies war ungefähr zweimal weniger als bei ehemaligen Rauchern oder bei Patienten, die nie geraucht haben (1,28 µg/ml, n = 108). Dieser Effekt war begleitet von einem 24%igen Anstieg der scheinbaren Plasmaclearance von Erlotinib. In einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie bei Patienten mit NSCLC, die während der Studie rauchten, zeigten die Untersuchungen zur Pharmakokinetik im Steady State einen zur Dosis proportionalen Anstieg der Exposition gegenüber Erlotinib, wenn die Dosis von Tarceva von 150 mg auf die maximal verträgliche Dosis von 300 mg gesteigert wurde. Die minimale Plasmakonzentration im Steady State betrug in dieser Studie bei Rauchern bei einer Dosierung von 300 mg 1,22 µg/ml (n = 17).

Aufgrund der Ergebnisse aus pharmakokinetischen Studien sollte Rauchern geraten werden, während der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen sonst reduziert sein könnten.

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik scheint durch die Anwesenheit eines Opioids die Exposition um etwa 11 % erhöht zu sein.

In einer zweiten Untersuchung der Populationspharmakokinetik wurden Erlotinib-Daten von 204 Patienten mit Pankreaskarzinom ausgewertet, die Erlotinib plus Gemcitabin erhielten. Diese Untersuchung zeigte, dass die Kovarianten, die die Erlotinib-Clearance bei Patienten aus der Pankreasstudie betrafen, denen sehr ähnlich waren, die bei der vorherigen pharmakokinetischen Studie mit der Monotherapie festgestellt worden waren. Es wurden keine neuen kovarianten Effekte identifiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Gemcitabin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaclearance von Erlotinib.

Es sind keine speziellen Studien bei pädiatrischen oder älteren Patienten durchgeführt worden.

*Leberinsuffizienz:* Erlotinib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Bei Patienten mit soliden Tumoren und mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7 - 9) war der geometrische Mittelwert der  $AUC_{0-t}$  27 000 ng•h/ml und der geometrische Mittelwert der  $C_{max}$  805 ng/ml gegenüber 29 300 ng•h/ml bzw. 1 090 ng/ml bei Patienten mit normaler Leberfunktion einschließlich Patienten mit einem primären Leberzellkarzinom oder Lebermetastasen. Obwohl die  $C_{max}$  bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung statistisch signifikant geringer war, wird der Unterschied als nicht klinisch relevant betrachtet. Es liegen keine Daten über den Einfluss von schweren Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib vor. In Untersuchungen zur Populationspharmakokinetik waren erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins mit einer verlangsamten Clearancerate von Erlotinib verbunden.

*Niereninsuffizienz:* Erlotinib und seine Metaboliten werden nicht in nennenswertem Umfang über die Nieren eliminiert. Weniger als 9 % einer Einzeldosis werden mit dem Urin ausgeschieden. In Untersuchungen der Populationspharmakokinetik wurde keine signifikante Beziehung zwischen der Clearance von Erlotinib und der Clearance von Kreatinin beobachtet, es liegen jedoch keine Daten von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den Folgen der chronischen Gabe, die bei mindestens einer Tierspezies oder in mindestens einer Studie beobachtet worden sind, gehören: Auswirkungen auf die Hornhaut (Atrophie, Ulzeration), Haut (Follikeldegeneration und -entzündung, Rötung und Haarausfall), Ovarien (Atrophie), Leber (Lebernekrose), Nieren (renale Papillennekrose, Tubulusdilatation) sowie auf den Magen-Darm-Trakt (verzögerte Magenentleerung und Durchfall). Die Erythrozytenparameter waren erniedrigt, während bei den Leukozyten – insbesondere den Neutrophilen – eine Zunahme verzeichnet wurde. Es wurden

behandlungsbedingte Erhöhungen der ALT-, AST- und der Bilirubinwerte festgestellt. Diese Befunde wurden bei Expositionen beobachtet, die deutlich unterhalb der klinisch relevanten Exposition lagen.

Aufgrund der Wirkungsweise hat Erlotinib ein teratogenes Potenzial. Daten aus Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten in Dosen, die sich nahe an der maximal verträglichen Dosis bewegten und/oder für das Muttertier toxisch waren, eine Reproduktionstoxizität (Embryotoxizität bei Ratten, Resorption des Embryos und Fetotoxizität bei Kaninchen) und eine Entwicklungstoxizität (verringertes Wachstum der Jungtiere und verringertes Überleben bei Ratten), zeigten aber keine teratogenen Wirkungen und keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Diese Ergebnisse wurden bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet.

Erlotinib wurde in konventionellen Genotoxizitätsstudien negativ getestet. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Eine leichte phototoxische Hautreaktion wurde bei Ratten nach UV-Bestrahlung beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Natriumdodecylsulfat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

*Filmüberzug:*

Hyprolose (E 463)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (400)

Hypromellose (E 464)

*Braune Drucktinte:*

Schellack (E 904)

Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Blister mit Aluminiumfolie beschichtet, mit 30 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/311/003

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

19. September 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR  
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
  
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

• **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 1.1 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die EMEA

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
FALTSCHACHEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tarceva 25 mg Filmtabletten  
Erlotinib

**2. WIRKSROFF(E)**

Jede Tablette enthält 25 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/311/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

tarceva 25 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tarceva 25 mg Filmtabletten  
Erlotinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tarceva 100 mg Filmtabletten  
Erlotinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/311/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

tarceva 100 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tarceva 100 mg Filmtabletten  
Erlotinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tarceva 150 mg Filmtabletten  
Erlotinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 150 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/311/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

tarceva 150 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tarceva 150 mg Filmtabletten  
Erlotinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

**Tarceva 25 mg Filmtabletten**  
**Tarceva 100 mg Filmtabletten**  
**Tarceva 150 mg Filmtabletten**  
Erlotinib

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Tarceva und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Tarceva beachten?
3. Wie ist Tarceva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tarceva aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST TARCEVA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Tarceva ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Krebs eingesetzt wird, indem es die Aktivität eines Proteins, des sogenannten epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors, hemmt. Man weiß, dass dieses Protein am Wachstum und an der Streuung von Krebszellen beteiligt ist.

Dieses Arzneimittel kann Ihnen verschrieben werden, wenn Sie an nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium leiden. Es kann entweder verschrieben werden, wenn Ihre Krankheit nach einer initialen Chemotherapie so gut wie unverändert geblieben ist oder wenn sich die Krankheit mit einer vorangegangenen Chemotherapie nicht stoppen ließ.

Dieses Arzneimittel kann Ihnen auch in Kombination mit einem anderen Arzneimittel namens Gemcitabin verschrieben werden, wenn Sie an Pankreaskrebs im metastasierten Stadium leiden.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON TARCEVA BEACHTEN?**

**Tarceva darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Erlotinib oder einen der sonstigen Bestandteile von Tarceva sind.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tarceva ist erforderlich,**

- falls Sie gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die die Konzentration von Erlotinib in Ihrem Blut erhöhen oder erniedrigen können (zum Beispiel Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen wie Ketoconazol, Proteasehemmer, Erythromycin, Clarithromycin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Rifampicin, Ciprofloxacin, Omeprazol, Ranitidin oder Johanniskraut). In einigen Fällen können diese Arzneimittel die Wirksamkeit von Tarceva erniedrigen oder die Nebenwirkungen von Tarceva verstärken, weshalb Ihr Arzt die Behandlung

eventuell anpassen muss. Möglicherweise wird Ihr Arzt es vermeiden, Sie während der Einnahme von Tarceva mit diesen Arzneimitteln zu behandeln.

- falls Sie Blut verdünnende Arzneimittel (zum Beispiel Warfarin oder andere Cumarinderivate) einnehmen. Tarceva kann das Blutungsrisiko verstärken, und Ihr Arzt muss deshalb regelmäßige Blutkontrollen durchführen.

Siehe hierzu auch nachstehend „Bei Einnahme von Tarceva mit anderen Arzneimitteln“.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie plötzlich Atemschwierigkeiten bekommen, die mit Husten oder Fieber verbunden sind. Es könnte sein, dass Ihnen Ihr Arzt andere Arzneimittel verordnen und die Behandlung mit Tarceva unterbrechen muss;
- falls Sie an Durchfall leiden; Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise ein Mittel zur Behandlung des Durchfalls verordnen (zum Beispiel Loperamid);
- sofort, falls Sie an schwerem oder anhaltendem Durchfall, an Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Erbrechen leiden; Ihr Arzt wird die Behandlung mit Tarceva möglicherweise unterbrechen und Sie möglicherweise im Krankenhaus behandeln.
- wenn Sie starke Schmerzen im Bauchraum haben, Sie starke Blasenbildung auf der Haut bemerken oder sich Ihre Haut stark schält oder wenn Sie an akuten oder sich verschlechternden Augenproblemen leiden (wie z.B. Augenschmerzen). Ihr Arzt wird die Behandlung möglicherweise unterbrechen oder beenden.

Siehe hierzu auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Es ist nicht bekannt, ob Tarceva eine andere Wirkung hat, wenn Ihre Leber oder Ihre Nieren nicht normal arbeiten. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn Sie unter einer schweren Leberfunktionsstörung oder einer schweren Nierenfunktionsstörung leiden.

Falls Sie unter einer Glucuronisierungsstörung leiden wie beim Gilbert-Syndrom, muss Ihr Arzt Sie mit Vorsicht behandeln.

Es wird geraten, während der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da das Rauchen die Konzentration Ihres Arzneimittels im Blut vermindern könnte.

### **Bei Einnahme von Tarceva mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Bei Einnahme von Tarceva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nehmen Sie Tarceva nicht zusammen mit Nahrung ein.

### **Kinder und Jugendliche**

Tarceva wurde nicht bei Patienten unter 18 Jahren untersucht. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel wird für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Während Ihrer Behandlung mit Tarceva sollten Sie eine Schwangerschaft vermeiden. Wenn Sie schwanger werden könnten, muss während der Behandlung sowie während mindestens zwei Wochen nach Einnahme der letzten Tablette eine geeignete Verhütungsmethode angewendet werden.

Falls Sie während der Behandlung mit Tarceva schwanger werden, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob Sie die Behandlung fortführen sollen.

Fragen Sie vor der Einnahme von Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Während der Behandlung mit Tarceva dürfen Sie nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurde nicht untersucht, ob Tarceva mögliche Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, hat. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, dass Ihre Behandlung diese Fähigkeit beeinträchtigt.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Tarceva**

Tarceva enthält den Zucker Lactose-Monohydrat. Bitte nehmen Sie Tarceva daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. WIE IST TARCEVA EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Tarceva immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Tabletten sollten mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die übliche Dosis ist eine Tablette zu 150 mg täglich, wenn Sie an nicht-kleinzelligem Lungenkrebs leiden.

Die übliche Dosis ist eine Tablette zu 100 mg täglich, wenn Sie an metastasiertem Pankreaskrebs leiden. Tarceva wird in Kombination mit einer Behandlung mit Gemcitabin angewendet.

Ihr Arzt kann Ihre Dosis in Schritten von 50 mg anpassen. Für die verschiedenen Dosierungen ist Tarceva in Stärken von 25 mg, 100 mg oder 150 mg verfügbar.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Tarceva eingenommen haben, als Sie sollten**

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker.

Es können stärkere Nebenwirkungen als sonst auftreten, und Ihr Arzt wird Ihre Behandlung möglicherweise unterbrechen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Tarceva vergessen haben**

Falls Sie vergessen haben, eine oder mehrere Dosen von Tarceva einzunehmen, benachrichtigen Sie so rasch wie möglich Ihren Arzt oder Apotheker.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

#### **Auswirkung, wenn die Behandlung mit Tarceva abgebrochen wird:**

Es ist wichtig, dass Sie Tarceva täglich einnehmen und so lange, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Tarceva Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig auftretende Nebenwirkungen (aufgetreten bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Hautausschlag und Durchfall sowie Juckreiz, trockene Haut, Haarausfall, gereizte Augen aufgrund einer Bindehautentzündung/Entzündung der Horn- und Bindehaut des Auges, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Reizung der Mundschleimhaut, Magenbeschwerden, Verdauungsstörung, Blähungen, Müdigkeit, Fieber, erhöhter Muskeltonus, Atemschwierigkeiten, Husten, Infektionen, Kopfschmerzen, geänderte Sinnesempfindung auf der Haut oder Taubheit der Gliedmaßen, Depression sowie veränderte Blutwerte für die Leberfunktion. In seltenen Fällen (aufgetreten bei weniger als 1 von 1000 Patienten) wurde Leberversagen beobachtet. Wenn Ihre Blutwerte eine schwerwiegende Veränderung Ihrer Leberfunktion anzeigen, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Behandlung unterbrechen. Anhaltende und schwere Formen von Durchfall können zu niedrigen Kaliumwerten im Blut und zu Nierenversagen führen, insbesondere wenn Sie gleichzeitig andere Chemotherapie-Behandlungen erhalten. Falls Sie an schwererem oder anhaltendem Durchfall leiden, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, da er Sie möglicherweise im Krankenhaus behandeln muss.

Ein Hautausschlag (Rash) kann auf sonnenexponierten Hautstellen auftreten oder sich verschlechtern. Wenn Sie der Sonne ausgesetzt sind, kann das Tragen von schützender Kleidung und/oder die Verwendung eines Sonnenschutzmittels (z.B. auf mineralischer Basis) angeraten sein.

Häufige Nebenwirkungen (aufgetreten bei weniger als 1 von 10 Patienten) sind Magen- oder Darmblutungen sowie Nasenbluten und gereizte Augen aufgrund einer Entzündung der Hornhaut des Auges.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt so rasch wie möglich, wenn Sie an einer der oben erwähnten Nebenwirkungen leiden. In einigen Fällen muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis von Tarceva verringern oder die Behandlung unterbrechen.

Eine gelegentlich auftretende, schwere Nebenwirkung (aufgetreten bei weniger als 1 von 100 Patienten) ist eine seltene Form einer Reizung der Lungen - eine sogenannte interstitielle Lungenerkrankung. Diese Erkrankung kann auch mit dem natürlichen Verlauf Ihrer Erkrankung zusammenhängen und kann in einigen Fällen tödlich verlaufen. Falls bei Ihnen Symptome wie plötzliche Atemschwierigkeiten, verbunden mit Husten oder Fieber, auftreten, **benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt**, da Sie an dieser Erkrankung leiden könnten. Ihr Arzt wird unter Umständen beschließen, Ihre Behandlung mit Tarceva abzubrechen.

Es wurden Haar- und Nagelveränderungen beobachtet. Die aufgetretenen Fälle waren zumeist nicht schwerwiegend und schlossen entzündliche Reaktionen um den Fingernagel (Nagelfalzentzündungen, häufig), übermäßige Körper- und Gesichtsbehaarung nach männlichem Verteilungsmuster (gelegentlich), Veränderungen der Wimpern und Augenbrauen (gelegentlich) sowie brüchige und sich ablösende Fingernägel (gelegentlich) ein.

Gelegentlich (aufgetreten bei weniger als 1 von 100 Patienten) wurde über Magen-Darm-Perforationen berichtet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie starke Schmerzen im Bauchraum haben. Informieren Sie Ihren Arzt ebenfalls, wenn Sie in der Vergangenheit ein peptisches Geschwür oder eine Divertikulose hatten, da in diesem Fall das Risiko für eine Magen-Darm-Perforation erhöht sein kann.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Patienten) beobachtet: Hornhautgeschwüre oder Hornhautperforationen des Auges, starke Blasenbildung auf der Haut oder sich stark schälende Haut (die auf ein Stevens-Johnson-Syndrom hindeuten).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST TARCEVA AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Tarceva enthält

- **Der Wirkstoff** von Tarceva ist Erlotinib. Jede Filmtablette enthält abhängig von der Stärke 25 mg, 100 mg oder 150 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).
- **Die sonstigen Bestandteile** sind:  
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).  
Filmüberzug: Hypromellose, Hyprollose, Titandioxid (E 171), Macrogol (400).  
Drucktinte:  
Tarceva 25 mg: Schellack, Eisenoxidhydrat  
Tarceva 100 mg: Schellack, Eisenoxidhydrat, Eisen(II,III)-oxid, Titandioxid  
Tarceva 150 mg: Schellack, Eisen(III)-oxid

### Wie Tarceva aussieht und Inhalt der Packung

Tarceva 25 mg ist als weiße bis gelbliche, runde Filmtablette mit einem einseitigen, braun-gelben Aufdruck eines Logos und einem Aufdruck 'Tarceva 25' verfügbar und ist in Packungen zu 30 Tabletten erhältlich.

Tarceva 100 mg ist als weiße bis gelbliche, runde Filmtablette mit einem einseitigen, grauen Aufdruck eines Logos und einem Aufdruck 'Tarceva 100' verfügbar und ist in Packungen zu 30 Tabletten erhältlich.

Tarceva 150 mg ist als weiße bis gelbliche, runde Filmtablette mit einem einseitigen, braunen Aufdruck eines Logos und einem Aufdruck 'Tarceva 150' verfügbar und ist in Packungen zu 30 Tabletten erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

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

#### Hersteller:

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.