

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Tarceva 25 mg

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af erlótíníbi (sem erlótíníb hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Hvítar eða gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar töflur og er 'Tarceva 25' og lógó prentað í brúngulu á aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð:

Tarceva er ætlað sem einlyfja meðferð til viðhaldsmeðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, staðbundið eða með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, þegar veikindin eru í jafnvægi eftir 4 lotur af venjulegri krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum, sem var fyrsta val.

Tarceva er einnig ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, eftir að a.m.k. ein krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist.

Þegar Tarceva er ávísað á að hafa í huga þætti sem tengjast lengdri lifun.

Enginn ávinningur hvað varðar lifun eða önnur klínískt mikilvæg áhrif meðferðarinnar hafa komið fram hjá sjúklingum með EGFR - neikvæð æxli (sjá kafla 5.1).

Krabbamein í brisi:

Tarceva ásamt gemcítabíni er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með krabbamein í brisi með meinvörpum.

Þegar Tarceva er ávísað á að hafa í huga þætti sem tengjast lengri lifun (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Ekki var hægt að sýna fram á ávinning hvað varðar lifun hjá sjúklingum með staðbundinn, langt genginn sjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tarceva meðferð á að vera í umsjá sérfræðings með reynslu af notkun krabbameinslyfjameðferðar.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð:

Ráðlagður dagsskammtur af Tarceva er 150 mg tekin a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir neyslu matar.

Krabbamein í brisi:

Ráðlagður dagsskammtur af Tarceva er 100 mg tekin a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir neyslu matar, ásamt gemcítabíni (sjá ábendinguna krabbamein í brisi í samantekt á eiginleikum lyfsins (SPC) fyrir gemcítabín).

Hjá sjúklingum sem ekki fá útbrot á fyrstu 4 - 8 vikum meðferðar, á að endurmeta frekari meðferð með Tarceva (sjá kafla 5.1).

Ef aðlaga þarf skammt, á að minnka hann um 50 mg í einu (sjá kafla 4.4).

Tarceva er fánlegt í styrkleikunum 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Skammta getur þurft að aðlaga samhliða notkun lyfja sem umbrotna fyrir áhrif CYP3A4 og miðla (modulators) (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi: Brotthvarf erlótíníbs á sér stað með umbrotum í lifur og útskilnaði í galli. Þrátt fyrir að útsetning fyrir erlótíníbi hafi verið sambærileg hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi 7-9) og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar þegar Tarceva er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Íhuga skal að minnka skammta eða stöðva meðferð með Tarceva ef alvarlegar aukaverkanir koma fram. Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (AST/SGOT og ALT/SGPT > 5 x efri eðlileg mörk). Ekki á að ráðleggja notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi: Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínþéttni í sermi >1,5 sinnum eðlileg efri mörk). Á grundvelli lyfjahvarfaupplýsinga virðist ekki vera þörf á skammtaáðlögunum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er ekki ráðlögð.

Notkun hjá börnum: Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum undir 18 ára aldri. Notkun Tarceva hjá börnum er ekki ráðlögð.

Reykingafólk: Sýnt hefur verið fram á að sígarettureykingar minnka útsetningu fyrir erlótíníbi um 50-60%. Hámarksskammtur Tarceva sem þoldist hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og reykja sígarettur var 300 mg. Verkun og öryggi til lengri tíma hefur ekki verið staðfest fyrir hærri skammta en ráðlagða upphafsskammta hjá sjúklingum sem halda áfram sígarettureykingum (sjá kafla 4.5 og 5.2). Því á að ráðleggja þeim sem reykja að hætta reykingum þar sem plasmáþéttni erlótíníbs minnkar hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir erlótíníbi eða einhverju hjálparefnanna.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Öflugir örvar CYP3A4 geta dregið úr virkni erlótíníbs, en öflugir hemlar CYP3A4 geta valdið auknum eituráhrifum. Forðast á samhliða meðferð með þess konar lyfjum (sjá kafla 4.5).

Ráðleggja á þeim sem reykja að hætta reykingum þar sem plasmáþéttni erlótíníbs minnkar hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja. Þessi minnkun er líkleg til að vera klínískt mikilvæg (sjá kafla 4.5).

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um tilfelli sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (ILD, interstitial lung disease), þar með talin dauðsföll, hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC, non-small cell lung cancer), krabbameini í brisi eða öðrum langt gengnum æxlum. Í lykilorðsýningunni BR.21 á NSCLC var tíðni millivefslungnasjúkdóms (0,8 %) sú sama bæði hjá lyfleysu- og Tarceva hóp. Í rannsókninni á krabbameini í brisi þar sem einnig var gefið gemcítabín var tíðni tilfella sem líktust millivefslungnasjúkdómi 2,5 % hjá hópnum sem fékk Tarceva ásamt gemcítabíni á móti 0,4 % hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt gemcítabíni. Heildartíðni hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í öllum

rannsóknnum (að meðtöldum rannsóknum án samanburðar og rannsóknum með samhliða krabbameinslyfjameðferð) er um 0,6 % samanborið við 0,2 % hjá sjúklingum á lyfleysu. Sjúkdómsgreiningar sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum þar sem grunur lék á aukaverkunum sem líktust millivefslungnasjúkdómi tóku til lungnabólgu, geislalungnabólgu, ofnæmislungnabólgu, millivefslungnabólgu, millivefslungnasjúkdóms, djúpkvefstíflu (obliterative bronchiolitis), bandvefsmyndunar í lungum (pulmonary fibrosis), andnaðarheilkennis (ARDS, acute respiratory distress syndrome), lungnablöðrubólgu og lungnaiferðar. Einkenni fóru að koma í ljós frá nokkrum dögum upp í nokkra mánuði eftir að Tarceva meðferð hófst. Truflandi eða samverkandi þættir svo sem samhliða eða fyrri krabbameinslyfjameðferð, fyrri geislameðferð, undirliggjandi sjúkdómur í lungum, lungnasjúkdómur með meinvörpum eða lungnasýkingar voru algengir.

Hjá sjúklingum þar sem ný og/eða versnandi, óútskýrð lungnaeinkenni svo sem andnað, hósti og hiti koma skyndilega fram á að gera hlé á meðferð með Tarceva meðan verið er að greina hvað veldur. Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með erlotíníbi og gemcítabíni hvað varðar möguleikann á að fá eitrun sem líkist millivefslungnasjúkdómi. Ef millivefslungnasjúkdómur greinist, á að stöðva meðferð með Tarceva og hefja viðeigandi meðferð eftir því sem þurfa þykir (sjá kafla 4.8).

Niðurgangur hefur komið fram hjá um 50 % sjúklinga á Tarceva og miðlungi mikinn eða alvarlegan niðurgang á að meðhöndla með t.d. lóperamíði. Stundum getur þurft að minnka skammta. Í klínískum rannsóknum voru skammtar minnkaðir um 50 mg í senn. Minnkun skammta um 25 mg í senn hefur ekki verið rannsökuð. Ef um er að ræða alvarlegan eða viðvarandi niðurgang, ógleði, lystarleysi eða uppköst með þurrki, á að gera hlé á meðferð með Tarceva og gera viðeigandi ráðstafanir til að meðhöndla vökvatapið (sjá kafla 4.8). Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um kalíumskort í blóði og nýrnabilun (þar með talin dauðsföll). Sum tilvikin voru vegna alvarlegrar vessaþurrðar af völdum niðurgangs, uppkasta og/eða lystarleysis, en önnur tengdust ,samtímis krabbameinslyfjameðferð. Tilkynnt hefur verið um kalíumskort í blóði og nýrnabilun (þar með talin dauðsföll) vegna alvarlegrar vessaþurrðar í mjög sjaldgæfum tilfellum, aðallega hjá sjúklingum sem samtímis fá krabbameinslyfjameðferð. Við alvarleg eða þrálát tilfelli af niðurgangi, eða tilfelli sem leiða til vessaþurrðar, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti sem leiða til versunar (samtímis lyfjagjöf, einkenni eða sjúkdómar eða aðrar veikjandi aðstæður þar með talinn hár aldur) ætti að stöðva Tarceva meðferð og hefja viðeigandi ráðstafanir til að ná algjörlega upp vökva hjá sjúklingunum með vökvagjöf í æð. Að auki á að fylgjast með nýrnastarfsemi og blóðsöltum þar með talið kalíum hjá sjúklingum í hættu á vessaþurrð.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um lifrabilun (þar með talin dauðsföll) meðan á notkun Tarceva stóð. Samþætt þessu hefur m.a. verið fyrirbyggjandi lifrarsjúkdómur eða samhliða lyfjagjafir með eitursáhrif á lifur. Hjá slíkum sjúklingum á því að íhuga lifrarpróf með jöfnu millibili. Stöðva á skömmtun Tarceva ef breytingar á lifrarstarfsemi eru alvarlegar (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar sem fá Tarceva eru í aukinni hættu á að fram komi rof í meltingarvegi, en sjaldan varð vart við slíkt. Sjúklingar sem fá samhliða lyf gegn æðamyndun, barkstera, bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) og/eða krabbameinslyfjameðferð með taxansamböndum eða sem eru með fyrri sögu um sáramyndun í maga eða sarpbólgu eru í aukinni hættu. Stöðva á notkun Tarceva til frambúðar ef fram kemur rof í meltingarvegi hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um húðkvilla með bólum, blöðrum og skinnflagnungi, að meðtöldum örsjaldgæfum tilvikum sem benda til Stevens-Johnson heilkennis/húðdreps, sem var stundum lífshættulegt (sjá kafla 4.8). Meðferð með Tarceva á að rjúfa eða stöðva ef fram koma alvarlegir kvillar með bólum, blöðrum eða skinnflagnungi hjá sjúklingi.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um rof eða sár á hornhimnu meðan á notkun Tarceva stóð. Vart hefur orðið við aðra augnkvilla, að meðtöldum óeðlilegum vexti augnhára, glæru- og tárurþurrki (keratoconjunctivitis sicca) eða hornhimnubólgu við meðferð með Tarceva, og eru þeir einnig áhættuþættir fyrir rofi/sári á hornhimnu. Meðferð með Tarceva á að rjúfa eða stöðva ef fram koma bráðir eða versnandi augnkvillar, svo sem augnverkur, hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Töflurnar innihalda laktósa og þær á ekki að gefa sjúklingum með mjög sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, skort á Lapp laktasa eða glúkósa-galaktósa vanfrásog.

Erlótíníð hefur minni leysni við pH yfir 5. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegar, eins og prótónpumpuheimlar, H2 viðtakablokkar og sýrubindandi lyf, geta breytt leysni erlótíníðs og þannig aðgengi þess. Aukning á skammti Tarceva þegar það er gefið með slíkum lyfjum er ekki líkleg til að bæta upp þessa minnkun á aðgengi. Forðast á samsetningu erlótíníðs og prótónpumpuheimla. Áhrif samtímis gjafar erlótíníðs með H2 viðtakablokkum og sýrubindandi lyfjum eru óþekkt; þó er líklegt að aðgengi sé skert. Því á að forðast samtímis gjöf þessarra samsetninga (sjá kafla 4.5). Ef notkun sýrubindandi lyfja er talin nauðsynleg meðan á meðferð með Tarceva stendur, á að taka þau að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 2 klst. eftir daglegan skammt af Tarceva.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Erlótíníð er öflugur hemill á CYP1A1 og miðlungs hemill á CYP3A4 og CYP2C8 og enn fremur sterkur hemill á glúkúróneringu fyrir tilstilli UGT1A1 *in vitro*. Ekki er vitað um lífeðlisfræðilegt gildi sterkrar hömlunar á CYP1A1 þar sem CYP1A1 hefur mjög takmarkaða tjáningu í vefjum manna.

Þegar erlótíníð var gefið samtímis með cíprófloxacín, miðlungs CYP1A2 hemill, jókst flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] fyrir erlótíníð marktækt um 39%, á meðan ekki kom fram marktæk breyting á C_{max} . Á svipaðan hátt jókst AUC um 60% og C_{max} um 48% fyrir virka umbrotsefnið. Klínísk þýðing þessarar aukningar hefur ekki verið staðfest. Gæta skal varúðar þegar cíprófloxacín eða öflugir CYP1A2 hemlar (t.d. flúvoxamín) er gefið með erlótíníð. Ef aukaverkanir tengdar erlótíníð koma fram, má minnka skammta erlótíníðs.

Formeðferð með eða samhliða gjöf Tarceva breytti ekki úthreinsun dæmigerðu CYP3A4 ensímhvarfefnanna, mídazoláms og erýtrómýcíns, en virtist draga úr aðgengi mídazoláms til inntöku um allt að 24%. Í annari klínískri rannsókn var sýnt fram á að erlótíníð hafði ekki áhrif á lyfjahvörf CYP3A4/2C8 ensímhvarfefnisins paclitaxels við samhliða gjöf. Marktækar milliverkanir við úthreinsun annarra CYP3A4 ensímhvarfefna eru því ólíklegar.

Hömlunin á glúkúróneringu getur valdið milliverkunum við lyf sem sem umbrotna fyrir áhrif UGT1A1 og úthreinsuð eftir þeirri leið eingöngu. Sjúklingar með lág tjáningargildi UGT1A1 eða arfgengar raskanir á glúkúróneringu (t.d. Gilberts sjúkdóm) geta verið með hækkaða þéttni bilirúbíns í sermi og verður að meðhöndla þá með varúð.

Erlótíníð umbrotnar í lifur fyrir tilstilli lifrarcytókróma hjá mönnum, einkum CYP3A4 og í minna mæli CYP1A2. Umbrot utan lifrar fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum, CYP1A1 í lungum og CYP1B1 í æxlisvef leggja einnig hugsanlega sitt af mörkum til úthreinsunar erlótíníðs með umbrotum. Hugsanlegar milliverkanir geta átt sér stað við virk efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma eða eru hemlar eða örvar á þau.

Öflugir hemlar á CYP3A4 virkni draga úr umbrotum erlótíníðs og auka þéttni erlótíníðs í plasma. Í klínískri rannsókn olli samhliða notkun erlótíníðs með ketókónazóli (200 mg til inntöku tvisvar á dag í 5 daga), sem er öflugur CYP3A4 hemill, aukningu á áhrifum erlótíníðs (86 % af AUC og 69 % af C_{max}). Því á að gæta varúðar þegar erlótíníð er gefið með öflugum CYP3A4 hemli, t.d. azól sveppalyfjum (þ.e. ketókónazóli, ítrakónazóli, voríkónazóli), próteasahemlum, erýtrómýcín eða klarítrómýcín. Ef þess gerist þörf á að minnka skammt erlótíníðs, einkum ef vart verður við eituráhrif.

Öflugir örvar CYP3A4 virkni auka umbrot erlótíníðs og draga marktækt úr þéttni erlótíníðs í plasma. Í klínískri rannsókn olli samhliða gjöf erlótíníðs með rífampicín (600 mg til inntöku einu sinni á dag í 7 daga), sem er öflugur CYP3A4 örvi, 69 % lækun á miðgildi AUC fyrir erlótíníð. Samhliða gjöf rífampicíns og eins 450 mg skammts af Tarceva olli því að meðal AUC fyrir erlótíníð var 57,5 % af

Því sem það er eftir einn 150 mg skammt af Tarceva án rífampicín meðferðar. Því á að forðast samhliða gjöf Tarceva og CYP3A4 örva. Ef sjúklingar þurfa á samhliða meðferð með Tarceva og öflugum CYP3A4 örva eins og rífampicín að halda, á að íhuga að auka skammtinn í 300 mg undir góðu eftirliti með öryggi (að meðtalinni nýrna- og lifrarstarfsemi og blóðsöltum) og ef það þolist vel lengur en í 2 vikur má íhuga frekari aukningu í 450 mg undir góðu eftirliti með öryggi. Einnig getur dregið úr áhrifum með öðrum örvum, t.d. fenýtóíni, karbamazepíni, barbítúrötum eða Jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*). Gæta skal varúðar þegar þessi virku efni eru gefin ásamt erlótíníbi. Íhuga á aðra meðferðarkosti án öflugrar CYP3A4-örvandi virkni þar sem því verður við komið.

Tilkynnt hefur verið um hækkun á INR (International Normalized Ratio) og tilvik blæðinga, að meðtalinni blæðingu í meltingarvegi, í klínískum rannsóknum og tengdist það stundum samhliða gjöf warfaríns (sjá kafla 4.8) eða samhliða gjöf bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID). Fylgjast á reglulega með sjúklingum sem taka warfarín eða önnur segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður varðandi breytingar á prótombíntíma eða INR.

Niðurstöður úr lyfjahvarfa milliverkanarannsókn sýndu fram á 2,8 falda minnkun á AUC_{inf} , 1,5 falda minnkun á C_{max} og 9 falda minnkun á plasmáþéttni, eftir gjöf á Tarceva hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja (sjá kafla 5.2). Því á að hvetja sjúklinga sem enn reykja til að hætta því eins fljótt og mögulegt er áður en meðferð með Tarceva er hafin, þar sem plasmáþéttni erlótíníbs getur að öðrum kosti lækkað. Klínísk áhrif vegna minnkaðrar plasmáþéttni hafa ekki verið formlega metin en eru talin líkleg til að vera klínískt mikilvæg.

Erlótíníb er ensímhvarfefni fyrir P-glykópróteinið, flutningsprótein virka efnisins. Samtímis gjöf hemla P-glykópróteins, t.d. cíklósporín og verapamíl, getur leitt til breytinga á dreifingu og/eða breytinga á brotthvarfi erlótíníbs. Afleiðingar þessarar verkunar á t.d. eituráhrif á miðtaugakerfi hefur ekki verið staðfest. Gæta skal varúðar við slíkar aðstæður.

Erlótíníb hefur minni leysni við sýrustig yfir 5. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegjar geta breytt leysni erlótíníbs og þannig aðgengi þess. Þegar erlótíníb var gefið samhliða ómeprazóli, sem er prótónpumpuhemill, minnkaði það flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] fyrir erlótíníb um 46% og hámarksþéttni (C_{max}) þess um 61%. Engin breyting varð á T_{max} eða helmingunartíma. Samhliða gjöf Tarceva og 300 mg af ranítídíni sem er H₂ viðtakablokki, lækkaði flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] um 33% og hámarksþéttni [C_{max}] um 54% fyrir erlótíníb. Aukning á skammti Tarceva þegar það er gefið með slíkum lyfjum er ekki líkleg til að bæta upp þessa minnkun á aðgengi. Hinsvegar þegar Tarceva var gefið á mismunandi tímum, 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir ranítídín 150 mg tvisvar á dag, lækkuðu flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] einungis um 15% og hámarksþéttni [C_{max}] einungis um 17% fyrir erlótíníb. Áhrif sýrubindandi lyfja á frásog erlótíníbs hefur ekki verið rannsakað, en frásog getur verið skert sem getur leitt til lægri þéttni í plasma. Í stuttu máli á því að forðast að gefa erlótíníb með prótónpumpuhemlum. Ef notkun sýrubindandi lyfja er talin nauðsynleg meðan á meðferð með Tarceva stendur, á að taka þau að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 2 klst. eftir daglegan skammt af Tarceva. Ef notkun ranítídíns kemur til álita, á að nota það á mismunandi tímum, þ.e. taka verður Tarceva a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir skammt af ranítídíni.

Í rannsókn af stigi Ib voru hvorki til staðar marktæk áhrif gemcítabíns á lyfjahvörf erlótíníbs né heldur marktæk áhrif erlótíníbs á lyfjahvörf gemcítabíns.

Erlótíníb eykur platínupéttni. Í klínískri rannsókn leiddi notkun erlótíníbs með carbóplatíni og paklítaxeli til aukningar á heildar AUC_{0-48} fyrir platínu um 10,6%. Þótt það sé tölfraðilega marktækt er þessi mismunur ekki talinn hafa klínískt vægi. Læknisfræðilega geta aðrir fylgipættir valdið því að áhrif carbóplatíns aukast, svo sem skert nýrnastarfsemi. Engin marktæk áhrif carbóplatíns eða paklítaxels komu fram á lyfjahvörf erlótíníbs.

Capecítabín getur aukið þéttni erlótíníbs. Þegar erlótíníb var gefið ásamt capecítabíni kom fram tölfraðilega marktæk aukning á AUC fyrir erlótíníb og aukning á C_{max} sem var á mörkunum borið saman við gildi sem sáust í annarri rannsókn þar sem erlótíníb var gefið sem einlyfja meðferð. Erlótíníb hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf capecítabíns.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á þunguðum konum sem nota erlótíníð. Dýrarannsóknir hafa sýnt einhverjar eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ráðleggja þarf konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær taka Tarceva. Nota á örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 vikur hið minnsta eftir að meðferð lýkur. Einungis á að halda meðferð áfram hjá þunguðum konum ef hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en áhættan fyrir fóstrið.

Ekki er vitað hvort erlótíníð skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á skaðlegum áhrifum fyrir ungbarnið á að ráða mæðrum frá brjóstgjöf meðan þær fá Tarceva.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla; erlótíníð tengist þó ekki skerðingu á andlegri getu.

4.8 Aukaverkanir

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Tarceva gefið sem eins lyfs meðferð):

Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (BR.21; Tarceva gefið sem annað val) voru útbrot (75 %) og niðurgangur (54 %) þær aukaverkanir af lyfinu sem oftast var tilkynnt um. Flestar voru af gráðu 1/2 hvað varðar alvarleika og viðráðanlegar án þess að gripið væri inn í. Gráðu 3/4 útbrot og niðurgangur komu fyrir hjá 9 % og 6 %, hvort um sig, hjá sjúklingum á Tarceva og afleiðingin varð sú að 1 % sjúklinga hætti þátttöku í rannsókninni. Minnka þurfti skammta hjá 6 % sjúklinga með útbrot og 1 % sjúklinga með niðurgang. Í rannsókn BR.21 komu útbrot fram að miðgildi eftir 8 daga og niðurgangur eftir 12 daga að miðgildi.

Yfirleitt lýsa útbrot sér sem væg eða miðlungi mikil útbrot með hörundsroða, nöbbum og graftarbólum sem geta komið fram eða versnað á húðsvæðum sem sól skín á. Ef sjúklingar eru í sól getur verið ráðlegt að nota hlífðarfatnað og/eða sólarvörn (t.d. með steinefnum).

Yfirlit yfir aukaverkanir samkvæmt stigagjöf National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) sem komu oftast fyrir (≥ 3 %) hjá sjúklingum á Tarceva en hjá lyfleysuhóp í lykilrannsókninni BR.21 og hjá a.m.k. 10 % sjúklinga í Tarceva hóp er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Mjög algengar aukaverkanir í rannsókn BR.21

NCI-CTC stig	Erlótíníð N=485			Lyfleysa N=242		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
Heildarfjöldi sjúklinga með einhverja aukaverkun	99	40	22	96	36	22
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i> Sýking*	24	4	0	15	2	0
<i>Efnaskipti og næring</i> Lystarleysi	52	8	1	38	5	<1
<i>Augu</i> Tárubólga						
Glæru- og táruburrkur	12	<1	0	2	<1	0
(Keratoconjunctivitis sicca)	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC stig	Erlótiníb N=485			Lyfleysa N=242		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>						
Andnauð	41	17	11	35	15	11
Hósti	33	4	0	29	2	0
<i>Meltingarfæri</i>						
Niðurgangur**	54	6	<1	18	<1	0
Ógleði	33	3	0	24	2	0
Uppköst	23	2	<1	19	2	0
Munnbólga	17	<1	0	3	0	0
Kviðverkir	11	2	<1	7	1	<1
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot***	75	8	<1	17	0	0
Kláði	13	<1	0	5	0	0
Húðþurrkur	12	0	0	4	0	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>						
Þreyta	52	14	4	45	16	4

* Alvarlegar sýkingar, með eða án dauðfyrmingafæðar, hafa tekið til lungnabólgu, blóðsýkingar og netjubólgu (cellulitis).

** Getur valdið vessaþurrð, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrotá heyrði þrymlabólguhúðbólga.

Í annarri tvíblindri, slembiraðaðri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, BO18192 (SATURN), var Tarceva gefið sem fyrsta val í viðhaldsmeðferð. Í SATURN tóku þátt 889 sjúklingar með langt gengið lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð, versnandi eða með meinvörpum, eftir hefðbundna krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum sem fyrsta val. Ekki komu fram nein ný merki varðandi öryggi.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í rannsókn BO18192 voru útbrot og niðurgangur (49% og 20%, hvort um sig, af hvaða gráðu sem var). Flestar voru af gráðu 1/2 hvað varðar alvarleika og viðráðanlegar án þess að gripið væri inn í. Útbrot og niðurgangur af gráðu 3 komu fram hjá 6% og 2% sjúklinga, hvor aukaverkun um sig. Ekki varð vart við útbrot eða niðurgang af gráðu 4. Útbrot og niðurgangur leiddu til þess að hætta varð að nota Tarceva hjá 1% og <1% sjúklinga vegna hvors um sig. Þörf var á skammtabreytingum (meðferðarrofi eða skammtaminnkun) hjá 8,3% sjúklinga með útbrot og 3% sjúklinga með niðurgang.

Krabbamein í brisi (Tarceva gefið samhliða gemcítabíni):

Algengustu aukaverkanirnar í lykilrannsókninni PA.3 á sjúklingum með krabbamein í brisi sem fengu Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni voru þreyta, útbrot og niðurgangur. Hjá hópnum sem fékk Tarceva ásamt gemcítabíni var tilkynnt um útbrot og niðurgang af stigi 3/4, hvort um sig, hjá 5 % sjúklinga. Miðgildistími fram til þess að útbrot komu í ljós var 10 dagar og 15 dagar hvað varðar niðurgang. Hvort um sig, útbrot og niðurgangur, leiddu til skammtaminnkunar hjá 2 % sjúklinga og olli því að allt að 1 % sjúklinga sem fengu Tarceva ásamt gemcítabíni hættu þátttöku í rannsókninni.

Yfirlit yfir aukaverkanir samkvæmt stigagjöf National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) sem komu oftast fyrir (≥ 3 %) hjá sjúklingum á Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt gemcítabíni í lykilrannsókninni PA.3 og aukaverkanir sem koma fram hjá a.m.k. 10 % sjúklinga í hópnum sem fékk Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Mjög algengar aukaverkanir í rannsókn PA.3 (100 mg rannsóknarþýði)

NCI-CTC stig	Erlótíníð N = 259			Lyfleysa N = 256		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
Heildarfjöldi sjúklinga með einhverja aukaverkun	99	48	22	97	48	16
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>						
Sýking*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Efnaskipti og næring</i>						
Þyngdartap	39	2	0	29	<1	0
<i>Gedræn vandamál</i>						
Þunglyndi	19	2	0	14	<1	0
<i>Taugakerfi</i>						
Höfuðverkur	15	<1	0	10	0	0
Taugakvilli	13	1	<1	10	<1	0
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>						
Hósti	16	0	0	11	0	0
<i>Meltingarfæri</i>						
Niðurgangur**	48	5	<1	36	2	0
Munnbólga	22	<1	0	12	0	0
Meltingartruflanir	17	<1	0	13	<1	0
Vindgangur	13	0	0	9	<1	0
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot***	69	5	0	30	1	0
Hárlos	14	0	0	11	0	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>						
Hiti	36	3	0	30	4	0
Þreyta	73	14	2	70	13	2
Kuldahrollur	12	0	0	9	0	0

* Alvarlegar sýkingar, með eða án dauðfyrningafæðar, hafa tekið til lungnabólgu, blóðsýkingar og netjubólgu (cellulitis).

** Getur valdið vessaþurrð, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrotá heyrði þrymlabólguhúðbólga.

Aðrar athuganir:

Öryggismat á Tarceva byggist á upplýsingum frá fleiri en 1200 sjúklingum sem fengu a.m.k. einn 150 mg skammt af Tarceva einlyfja meðferð og fleiri en 300 sjúklingum sem fengu Tarceva 100 eða 150 mg ásamt gemcítabíni.

Eftirfarandi hugtök eru notuð til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: Mjög algengar (>1/10); algengar (>1/100, <1/10); sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100); mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) þar með talin einstök tilvik.

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Tarceva sem einlyfja gjöf og sjúklingum sem fengu Tarceva ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Mjög algengar aukaverkanir koma fram í töflum 1 og 2. Eftirfarandi er yfirlit yfir aukaverkanir í öðrum tíðniflokkum.

Meltingarfæri:

Algengar: Blæðing í meltingarfærum. Í klínískum rannsóknum hafa sumar tengst samhliða gjöf warfaríns (sjá kafla 4.5) og aðrar samhliða gjöf bólgueyðandi verkjalyfja.

Sjaldgæfar: Rof í meltingarvegi.

Húð og undirhúð:

Algengar: Skalli.

Algengar (í PA.3): Húðþurrkur.

Algengar: Naglgerðisbólga (paronychia).

Sjaldgæfar: Óeðlilega mikil hæring (hirsutism), breytingar á augnabrúnum og stökkar og lausar neglur.

Sjaldgæfar: Væg viðbrögð á húð svo sem oflitun húðar.

Koma örsjaldan fyrir: Tilvik sem benda til Stevens-Johnson heilkennis/húðdreps sem voru stundum lífshættuleg.

Lifur og gall:

Mjög algengar (í PA.3)

Algengar (í BR.21): Óeðlileg lifrarpróf (að meðtalinni hækkun á alanín amínótransferasa [ALT], aspartat amínótransferasa [AST], bilirúbíni). Þau voru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg, skammvinn eða tengd meinvörpum í lifur.

Mjög sjaldgæfar: Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um lifrabilun (þar með talin dauðsföll) meðan á notkun Tarceva stóð. Samþætt þessu hefur m.a. verið fyrirbyggjandi lifrarsjúkdómur eða samhliða lyfjagjafir með eituráhrif á lifur (sjá kafla 4.4).

Augu:

Algengar: Hornhimmubólga.

Algengar: Tárubólga í rannsókn PA.3.

Sjaldgæfar: Breytingar á augnhárum (að meðtöldum inngrónum augnhárum, óeðlilega miklum vexti og þykkun augnhára).

Koma örsjaldan fyrir: Sár og rof á hornhimnu.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Algengar: Blóðnasir.

Sjaldgæfar: Alvarlegur millivefslungnasjúkdómur (ILD, interstitial lung disease), þar með talin dauðsföll, hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) eða öðrum langt gengnum æxlum (sjá kafla 4.4).

4.9 Ofskömmun

Heilbrigðir einstaklingar hafa þolað staka skammta af Tarceva til inntöku sem nema allt að 1000 mg af erlótiníbi og krabbameinssjúklingar allt að 1600 mg. Heilbrigðir einstaklingar þoldu illa endurtekna 200 mg skammta tvisvar á dag eftir einungis nokkurra daga skömmun. Á grundvelli upplýsinga úr þessum rannsóknum geta komið fram alvarlegar aukaverkanir svo sem niðurgangur, útbrot og hugsanleg hækkun á lifraramínótransferasa við skammta yfir ráðlögðum skammti. Við grun um ofskömmun, á að gera hlé á meðferð með Tarceva og hefja meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlshemjandi lyf, ATC flokkur: L01XE03

Erlótíníð er húðþekjuvaxtarþáttaviðtaki/manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaki af gerð 1 (EGFR einnig þekkt sem HER1) týrósíknínasahemill. Erlótíníð er öflugur hemill á fosfórun innan frumna á EGFR. EGFR eru tjáðir á frumuyfirborði jafnt eðlilegra frumna sem krabbameinsfrumna. Í líkönum sem ekki eru klínísk veldur hömlun á EGFR fosfótýrósíni frumustöðnun og/eða dauða.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (Tarceva gefið sem eins lyfs meðferð):

Viðhaldsmeðferð eftir fyrsta vals krabbameinslyfjameðferð:

Sýnt var fram á virkni og öryggi Tarceva sem viðhaldsmeðferð eftir fyrsta vals krabbameinslyfjameðferð á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu (BO18192, SATURN). Rannsóknin var gerð hjá 889 sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og ekki af smáfrumugerð, sem höfðu ekki sýnt framrás sjúkdóms eftir 4 lotur af tvílyfja krabbameinsmeðferð með platínusamböndum. Sjúklingar voru valdir af handahófi í hlutfallinu 1:1 til að fá Tarceva 150 mg eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag þar til versnun sjúkdóms varð vart. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival) hjá öllum sjúklingum og sjúklingum með EGFR-jákvætt æxli skv. IHC. Lýðfræðileg og sjúkdómstengd grunneinkenni sjúklinga voru svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Sjúklingar með ECOG PS>1, verulegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm samhliða voru ekki hafðir með í rannsókninni.

- Niðurstöður fyrir þýði meðferðaráætlunar (ITT):

Í frumgreiningu á lifun án versunar sjúkdóms hjá öllum sjúklingum (n=889) var sýnt fram á að áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms var 0,71 (95% CI, 0,62 til 0,82; p<0,0001) hjá hópnum sem fékk Tarceva samanborið við lyfleysuhópinn. Meðallifun án versunar sjúkdóms var 22,4 vikur hjá hópnum sem fékk Tarceva samanborið við 16,0 vikur hjá lyfleysuhópnum. Niðurstöður varðandi lifun án versunar sjúkdóms voru staðfestar með óháðu mati á tölvusneiðmyndum. Gögn um lífsgæði sýndu ekki neikvæð áhrif erlótíníbs samanborið við lyfleysu.

Áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms var 0,69 (95% CI, 0,58 til 0,82; p < 0,0001) í hinum aðal rannsóknarhópnum (coprimary patient population), sjúklingum með EGFR-jákvæð æxli skv. IHC (n=621). Meðallifun án versunar sjúkdóms var 22,8 vikur hjá Tarceva hópnum (á bilinu 0,1 til 78,9 vikur) samanborið við 16,2 vikur hjá lyfleysuhópnum (á bilinu 0,1 til 88,1 vikur). Hlutfall lifunar án versunar sjúkdóms eftir 6 mánuði var 27% í Tarceva hópnum og 16% lyfleysuhópnum.

Fyrir aukaendapunktinn heildarlifun var áhættuhlutfallið 0,81 (95% CI, 0,70 til 0,95; p=0,0088). Miðgildi heildarlifunar var 12,0 mánuðir hjá Tarceva hópnum en 11,0 mánuðir hjá lyfleysuhópnum.

Sjúklingar með EGFR virkjandi stökkbreytingar (n= 49) höfðu mestan ávinning af meðferð; áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms var 0,10 (95% CI, 0,04 til 0,25; p<0,0001). Hjá sjúklingum með eðlilega gerð EGFR í æxlum (n=388) var áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms 0,78 (95% CI, 0,63 til 0,96; p=0,0185) og áhættuhlutfall heildarlifunar var 0,77 (95% CI, 0,61 til 0,97; p=0,0243).

- Sjúklingar með sjúkdóm í jafnvægi eftir krabbameinslyfjameðferð:

Hjá sjúklingum með sjúkdóm í jafnvægi (n= 487) var áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms 0,68 (95% CI, 0,56 til 0,83; p<0,0001; miðgildi var 12,1 vika í Tarceva hópnum og 11,3 vikur í lyfleysuhópnum) og áhættuhlutfall heildarlifunar 0,72 (95% CI, 0,59 til,0,89; p= 0,0019; miðgildi var 11,9 mánuðir í Tarceva hópnum og 9,6 mánuðir í lyfleysuhópnum).

Áhrif á heildarlifun voru könnuð hjá mismunandi undirhópum sjúklinga með sjúkdóm í jafnvægi sem fengu Tarceva. Enginn meiriháttar munur sást milli sjúklinga með flöguþekjukrabbamein (áhættuhlutfall var 0,67; 95% CI, 0,48-0,92) og sjúklinga með æxli sem ekki voru af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall var 0,76; 95% CI, 0,59-1,00), né milli sjúklinga með EGFR virkjandi stökkbreytingar (áhættuhlutfall var 0,48; 95% CI, 0,14-1,62) og sjúklinga án EGFR virkjandi stökkbreytinga (áhættuhlutfall var 0,65; 95% CI, 0,48-0,87).

Meðferð eftir að a.m.k. ein fyrri krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist:

Sýnt var fram á virkni og öryggi Tarceva sem annars/þriðja vals meðferðar í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (BR.21) hjá 731 sjúklingi með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og er ekki af smáfrumugerð, eftir að a.m.k. ein krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist. Sjúklingar voru valdir af handahófi í hlutfallinu 2:1 til að fá Tarceva 150 mg eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag. Endapunktur rannsóknarinnar voru heildarlifun, lifun án versunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival), svörunarhlutfall, tímalengd svörunar, tími fram að versnun einkenna sem tengdust lungnakrabbameini (hósti, andnað og verkur), og öryggi. Aðalendapunktur var lifun.

Meðferðarhóparnir tveir voru mjög svipaðir. Um tveir þriðjuhlutar sjúklinga voru karlar og hjá um einum þriðja var grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS, performance status) 2 og hjá 9 % var grunnlínu ECOG 3. Nítíu og þrjú prósent allra sjúklinga á Tarceva og 92 % allra sjúklinga á lyfleysu höfðu áður fengið meðferð sem innihélt platínium og 36 % og 37 % allra sjúklinga á hvoru um sig höfðu áður fengið meðferð með taxan.

Áhættuhlutfall fyrir dauða í Tarceva hópnum miðað við lyfleysuhópinn var 0,73 (95 % CI, 0,60 til 0,87) ($p = 0,001$). Hundradshluti sjúklinga á lífi eftir 12 mánuði var 31,2 % hjá Tarceva hópnum og 21,5 % hjá lyfleysuhópnum. Miðgildi heildarlifunar var 6,7 mánuðir hjá Tarceva hópnum (95 % CI, 5,5 til 7,8 mánuðir) samanborið við 4,7 mánuði hjá lyfleysuhópnum (95 % CI, 4,1 til 6,3 mánuðir).

Áhrif á heildarlifun voru rannsökuð hjá mismunandi undirhópum sjúklinga. Áhrif Tarceva á heildarlifun voru álíka mikil hjá sjúklingum með grunnlínu líkamsástand (ECOG) 2-3 (áhættuhlutfall = 0,77, CI 0,6-1,0) eða 0-1 (áhættuhlutfall = 0,73, 0,6-0,9), karlkyns (áhættuhlutfall = 0,76, CI 0,6-0,9) eða kvenkynssjúklingum (áhættuhlutfall = 0,80, CI 0,6-1,1), sjúklingum < 65 ára aldri (áhættuhlutfall = 0,75, CI 0,6-0,9) eða eldri sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,79, CI 0,6-1,0), sjúklingum með eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,76, CI 0,6-1,0) eða meira en eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,75, CI 0,6-1,0), hvítum (áhættuhlutfall = 0,79, CI 0,6-1,0) eða asískum sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,61, CI 0,4-1,0), sjúklingum með kirtlakrabbamein (áhættuhlutfall = 0,71, CI 0,6-0,9) eða flöguþekjukrabbamein (áhættuhlutfall = 0,67, CI 0,5-0,9), en ekki hjá sjúklingum með önnur vefjamein (áhættuhlutfall = 1,04, CI 0,7-1,5), sjúklingum með sjúkdóm á IV.stigi við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,92, CI 0,7-1,2) eða < IV.stig við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,65, CI 0,5-0,8). Sjúklingar sem höfðu aldrei reykt fengu mun meiri ávinning af erlótíníbi (áhættuhlutfall lifunar = 0,42, CI 0,28-0,64) borið saman við núverandi eða fyrrverandi reykingafólk (áhættuhlutfall = 0,87, CI 0,71-1,05).

Hjá þeim 45 % sjúklinga með þekkt EGFR-tjáningarástand var áhættuhlutfallið 0,68 (CI 0,49-0,94) fyrir sjúklinga með EGFR-jákvæð æxli og 0,93 (CI 0,63-1,36) fyrir sjúklinga með EGFR-neikvæð æxli (skilgreind samkvæmt IHC með EGFR pharmDx búnaði og EGFR-neikvæðni skilgreind sem innan við 10% litun æxlisfrumna). Hjá hinum 55 % sjúklinganna með óþekkt EGFR-tjáningar ástand var áhættuhlutfallið 0,77 (CI 0,61-0,98).

Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 9,7 vikur hjá Tarceva hópnum (95 % CI, 8,4 til 12,4 vikur) samanborið við 8,0 vikur hjá lyfleysuhóp (95 % CI, 7,9 til 8,1 vika).

Svörunarhlutfall það sem stefnt var að skv. RECIST í Tarceva hópnum var 8,9 % (95 % CI, 6,4 til 12,0). Fyrstu 330 sjúklingarnir voru miðlægt metnir (svörunarhlutfall 6,2 %); 401 sjúklingur voru metnir af rannsakanda (svörunarhlutfall 11,2 %).

Miðgildi þessa tíma sem svörun varir var 34,3 vikur, á bilinu 9,7 til 57,6+ vikur. Hlutfall þeirra sjúklinga þar sem full svörun, hlutasvörun eða sjúkdómur í jafnvægi kom fram var 44,0 % og 27,5 % hjá hvorum um sig, Tarceva og lyfleysuhópum ($p = 0,004$).

Einnig varð vart við lengingu lifunar með Tarceva hjá sjúklingum sem náðu ekki þeirri æxlissvörun sem stefnt var að (skv. RECIST). Til þessa benti áhættuhlutfall fyrir dauða sem nam 0,82 (95 % CI, 0,68 til 0,99) hjá þeim sjúklingum þar sem besta svörunin var sjúkdómur í jafnvægi eða versnandi sjúkdómur.

Tarceva leiddi til jákvæðra áhrifa á einkenni með því að lengja marktækt tímamann fram að versnun hósta, andnaugar og verkja miðað við lyfleysu.

Krabbamein í brisi (Tarceva gefið samhliða gemcítabíni í rannsókn PA.3):

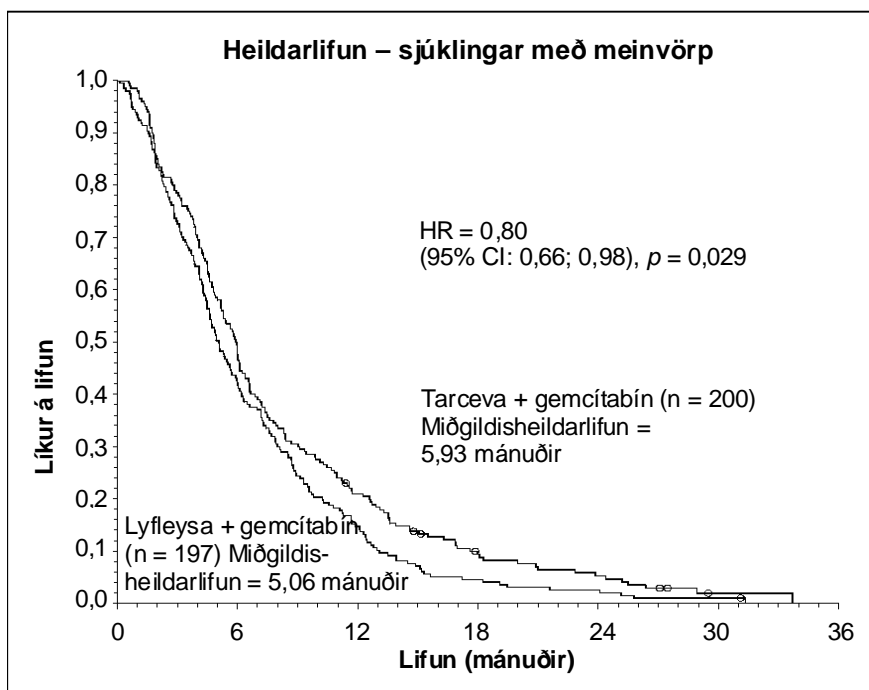
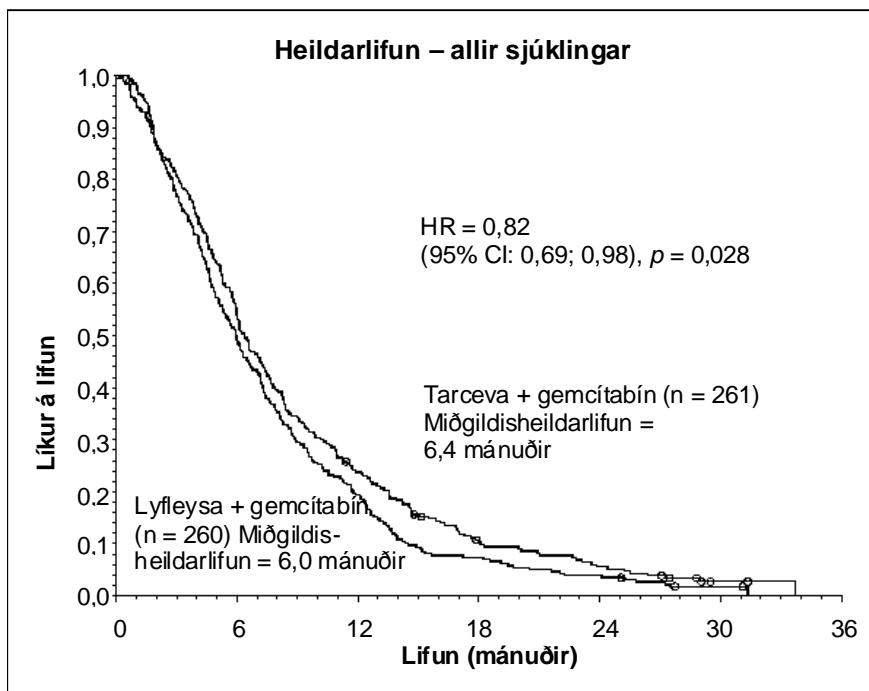
Öryggi og virkni Tarceva ásamt gemcítabíni sem fyrsta val við meðferð var metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið krabbamein í brisi sem ekki var hægt að nema burt eða var með meinvörpum. Sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá Tarceva eða lyfleysu einu sinni á dag í samfelldri meðferðaráætlun ásamt gemcítabíni í bláæð (1000 mg/m², Lota 1 - á degi 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 í 8 vikna lotu; Lota 2 og seinni lotur - á degi 1, 8 og 15 í 4 vikna lotu [samþykktur skammtur og áætlun fyrir krabbamein í brisi, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir gemcítabín]). Tarceva eða lyfleysa voru tekin inn daglega þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram komu óásættanleg eituráhrif. Aðalendapunktur var heildarlifun.

Lýðfræðileg og sjúkdómstengd grunneinkenni sjúklinga voru svipuð hjá meðferðarhópunum tveimur, 100 mg af Tarceva ásamt gemcítabíni eða lyfleysu ásamt gemcítabíni, nema hvað heldur hærra hlutfall kvenna var í erlotíníb/gemcítabín hópnum en í lyfleysu/gemcítabín hópnum:

Grunnlína	Tarceva	Lyfleysa
Konur	51%	44%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 0	31%	32%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 1	51%	51%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 2	17%	17%
Sjúkdómur með meinvörpum við grunnlínu	77%	76%

Lifun var metin hjá sjúklingum sem átti að meðhöndla (ITT) á grundvelli gagna sem aflað var með eftirfylgni. Niðurstöður koma fram í eftirfarandi töflu (niðurstöður fyrir hópana sjúklingar með staðbundið, langt gengið krabbamein og sjúklingar með krabbamein með meinvörpum eru fengnar með rannsóknargreiningu á undirhópum).

Útkoma	Tarceva (mánuðir)	Lyfleysa (mánuðir)	Δ (mánuðir)	Öryggisbil Δ	Áhættuhlutfall (HR)	Öryggisbil HR	P-gildi
Heildarhópur							
Miðgildisheildarlifun	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Meðalheildarlifun	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Hópur með meinvörp							
Miðgildisheildarlifun	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Meðalheildarlifun	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Hópur með staðbundinn, langt genginn sjúkdóm							
Miðgildisheildarlifun	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Meðalheildarlifun	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Skv. post-hoc greiningu geta sjúklingar í ákjósanlegu klínísku ástandi við grunnlínu (ekki miklir verkir, mikil lífsgæði og gott líkamlegt ástand) haft meiri ávinning af Tarceva. Ávinningur er aðallega háður því að verkjastig sé lágt.

Skv. post-hoc greiningu voru sjúklingar á Tarceva sem fengu útbrot með lengri heildarlifun en þeir sem ekki fengu útbrot (miðgildisheildarlifun 7,2 mánuðir á móti 5 mánuðum, áhættuhlutfall: 0,61). 90% sjúklinga á Tarceva fengu útbrot á fyrstu 44 dögum. Miðgildistími fram að útbrotum var 10 dagar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög: Eftir gjöf til inntöku næst hámarksþéttni erlótíníbs í plasma eftir um 4 klukkustundir. Rannsókn á venjulegum, heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi í ljós áætlað heildaraðgengi sem nam 59 %. Matur getur aukið áhrifin eftir skammt til inntöku.

Dreifing: Erlótíníb er með sýnilegt meðaldreifingarrúmmál sem nemur 232 l og dreifist í æxlisvef hjá mönnum. Í rannsókn á 4 sjúklingum (3 með lungnakrabbamein, sem var ekki af smáfrumugerð [NSCLC] og 1 með krabbamein í barkakýli) sem fengu 150 mg skammta daglega af Tarceva til inntöku sýndu æxlissýni úr brottskurði á 9. degi meðferðar þéttni erlótíníbs í æxlinu sem var að meðaltali 1.185 ng/g vefjar. Þetta samsvaraði heildarmeðaltali upp á 63 % (á bilinu 5-161 %) af þeirri hámarksþéttni í plasma sem vart varð við í jafnvægi. Helstu virku umbrotsefnin voru til staðar í æxlinu í þéttni sem nam að meðaltali 160 ng/g vefjar, en það jafngilti heildarmeðaltali sem nam 113 % (á bilinu 88-130 %) af þeirri hámarksþéttni í plasma sem vart varð við í jafnvægi. Próteinbinding í plasma er um 95 %. Erlótíníb binst albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteini (AAG) í sermi.

Umbrot: Erlótíníb umbrotnar í lifur fyrir tilstilli lifrarcýtókróma í mönnum, einkum CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP1A2. Umbrot utan lifrar fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum, CYP1A1 í lungum og 1B1 í æxlisvef geta hugsanlega lagt sitt af mörkum til úthreinsunar erlótíníbs með umbrotum.

Greinst hafa þrjár aðalumbrotaleiðir: 1) O-metýlsneyðing annarrar hvorrar hliðarkeðju eða beggja og í kjölfarið oxun í karboxýlsýrur; 2) oxun á acetylénhlutanum og síðan vatnsrofi í arýl karboxýlsýruna og 3) arómatísk hýdroxýltenging fenýl-acetylénhlutans. Aðalumbrotsefni erlótíníbs, OSI-420 og OSI-413, sem myndast við O-metýlsneyðingu annarrar hvorrar hliðarkeðjunnar eru svipuð að styrkleika og erlótíníb í öðrum prófunum en klínískum *in vitro* og *in vivo* æxlislíkönunum. Þau eru til staðar í plasma í þéttni sem nemur <10 % erlótíníbs og sýna svipuð lyfjahvörf og erlótíníb.

Brotthvarf: Erlótíníb skilst einkum út sem umbrotsefni í saur (>90 %) og er brotthvarf um nýru ekki nema lítil hluti (um 9 %) af skammti til inntöku. Minna en 2 % af skammti til inntöku skilst út óbreytt. Lyfjahvarfagreining á rannsóknarþýði hjá 591 sjúklingi sem fengu einlyfja meðferð með Tarceva sýnir sýnilega meðalúthreinsun sem nemur 4,47 l/klst. með miðgildi helmingunartíma sem nemur 36,2 klukkustundum. Því er búist við að tíminn sem það tekur að ná plasmáþéttni í jafnvægi sé um 7-8 dagar.

Lyfjahvörf hjá einstökum sjúklingahópum:

Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á rannsóknarþýði varð ekki vart við klínískt marktæk tengsl milli þeirrar sýnilegu úthreinsunar sem búist hafði verið við og aldurs sjúklinga, líkamsþyngdar þeirra, kyns eða kynstofna. Sjúklingaþættir sem voru í samræmi við lyfjahvörf erlótíníbs voru heildarbilirúbín í sermi, AAG og núverandi reykingar. Aukin heildarþéttni bilirúbíns í sermi og AAG-þéttni tengdust minni úthreinsun erlótíníbs. Klínískt vægi þessa munar er óljóst. Þó voru reykingamenn með aukinn úthreinsunarhraða erlótíníbs. Þetta var staðfest í lyfjahvarfarannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem ekki reykja og heilbrigðum einstaklingum sem reykja, sem fengu einn skammt til inntöku af erlótíníbi 150 mg. Rúmfraðilegt meðaltal C_{max} var 1056 ng/mL hjá þeim sem ekki reykja og 689 ng/mL hjá reykingarfólki. Hlutfall meðaltals hjá reykingarfólki á móti þeim sem ekki reykja var 65,2 % (95 % CI: 44,3 til 95,9; $p = 0,031$). Rúmfraðilegt meðaltal AUC_{0-inf} var 18726 ng•h/mL hjá þeim sem ekki reykja og 6718 ng•h/mL hjá reykingarfólki með hlutfall meðaltals 35,9 % (95 % CI: 23,7 til 54,3; $p < 0,0001$). Rúmfraðilegt meðaltal C_{24h} var 288 ng/mL hjá þeim sem ekki reykja og 34,8 ng/mL hjá reykingarfólki með hlutfall meðaltals 12,1 % (95 % CI: 4,82 til 30,2; $p = 0,0001$).

Í III. stigs lykilrannsókninni á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð var lágmarksþéttni erlótíníbs í plasma í jafnvægi hjá þeim sem reyktu 0,65 µg/ml ($n=16$) sem var um tvisvar sinnum minna en hjá fyrrverandi reykingafólki eða sjúklingum sem höfðu aldrei reykt (1,28 µg/ml, $n=108$). Þessum áhrifum fylgdi 24% aukning á sýnilegri erlótíníbúthreinsun í plasma. Í I. stigs rannsókn á stighækkandi skömmtum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og sem reyktu gáfu lyfjahvarfagreiningar í jafnvægi til kynna aukningu á útsetningu fyrir erlótíníbi sem var í

rétu hlutfalli við skammta þegar Tarceva skammtur var aukinn úr 150 mg í hámarks þolanlegan skammt sem nam 300 mg. Lágmarksplasmaþéttni í jafnvægi við 300 mg skammt í þessari rannsókn hjá fólki sem reyktu var 1,22 µg/ml (n=17).

Á grundvelli niðurstaðna úr lyfjahvarfarannsóknum á að ráðleggja þeim sem reykja að hætta reykingum á meðan Tarceva er tekið þar sem þéttni í plasma getur minnkað að öðrum kosti.

Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á rannsóknarþýði kom í ljós að ópíóíð eykur áhrif um u.þ.b. 11 %.

Önnur lyfjahvarfagreining á rannsóknarþýði var gerð og innihélt hún upplýsingar um erlótíníð frá 204 sjúklingum með krabbamein í brisi sem fengu erlótíníð auk gemcítabíns. Í þessari greiningu kom í ljós að meðbreytur þær sem höfðu áhrif á úthreinsun erlótíníðs hjá sjúklingum úr brisrannsókninni voru mjög svipaðar þeim sem sjá mátti í fyrri lyfjahvarfagreiningu þar sem erlótíníð var gefið sem einlyfjameðferð. Engin ný skýribreytu áhrif fundust. Samhliða gjöf gemcítabíns hafði engin áhrif á úthreinsun erlótíníðs úr plasma.

Engar sérhæfðar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi: Úthreinsun erlótíníðs á sér fyrst og fremst stað í lifur. Hjá sjúklingum með æxli og miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi 7-9) var rúmfræðilegt meðaltal AUC_{0-t} fyrir erlótíníð 27000 ng•klst./ml og C_{max} erlótíníðs 805 ng/ml miðað við 29300 ng•klst./ml og 1090 ng/ml hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi að meðtöldum sjúklingum með lifrarkrabbamein eða meinvörp í lifur. Þótt C_{max} hafi verið marktækt lægra hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi er munurinn ekki talinn hafa klínísk áhrif. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf erlótíníðs. Í lyfjahvarfagreiningu á rannsóknarþýði tengdist aukin heildarþéttni bilirúbíns í sermi minni úthreinsunarhraða erlótíníðs.

Skert nýrnastarfsemi: Erlótíníð og umbrotsefni þess skiljast ekki út um nýru í marktækum mæli þar sem minna en 9 % af stökum skammti skilst út í þvagi. Í lyfjahvarfagreiningu á rannsóknarþýði varð ekki vart við marktæk tengsl milli úthreinsunar erlótíníðs og kreatínínúthreinsunar, en ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif langvarandi skömmtunar sem vart varð við í a.m.k. einni dýrategund eða rannsókn voru áhrif á hornhimnu (rýrnun, sáramyndun), húð (hrörnun hárslíðurs og bólga, roði og hárlós), eggjastokka (rýrnun), lifur (lifrardrep), nýru (nýrnavörtudrep (renal papillary necrosis) og útvíkkun nýrnapipla) og meltingarveg (seinkun á magatæmingu og niðurgangur). Lækkun var á gildum rauðra blóðkorna og aukning á hvítum blóðkornum, einkum daufkyrningum. Meðferðartengd aukning var á ALT, AST og bilirúbíni. Þessar niðurstöður komu fram við skammtaáhrif sem voru töluvert neðan við þau áhrif sem hafa klíníska þýðingu.

Á grundvelli verkunarháttar getur erlótíníð verið vansköpunarvaldur. Upplýsingar úr prófunum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum og kaninum við skammta sem voru nærri hámarksskammti sem þolist og/eða skömmtum með eituráhrif á móðurdýrið sýndu eituráhrif á æxlun (eituráhrif á fósturvísu í rottum, uppsög fósturvísu og eituráhrif á fóstur í rottum) og þroska (minnkun á vexti afkvæma og lifun hjá rottum), en voru ekki vansköpunarvaldar og skertu ekki frjósemi. Þessar niðurstöður komu fram við útsetningu svipaðri og við klíníska notkun.

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum erlótíníðs á erfðaeefni sýndu neikvæðar niðurstöður. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Væg eituráhrif af ljósi á húð hjá rottum eftir útfjólubláa geislun komu fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósa einhýdrat
Sellulósi, örkrystallaður (E460)
Natríumsterkju glýkólat Tegund A
Natríum laurílsúlfat
Magnesíum sterat (E470 b)

Töfluhúð:

Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)
Títaníum tvíoxíð (E171)
Makrógól
Hýprómellósi (E464)

Prentblek, gult:

Shellac (E904)
Járnoxíð, gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC þynnupakkning innsiglið með álþynnu sem inniheldur 30 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/311/001/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

19. september 2005

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. HEITI LYFS

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Tarceva 100 mg

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af erlótíníbi (sem erlótíníb hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Hvítar eða gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar töflur og er 'Tarceva 100' og lógó prentað í gráu á aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð:

Tarceva er ætlað sem einlyfja meðferð til viðhaldsmeðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, staðbundið eða með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, þegar veikindin eru í jafnvægi eftir 4 lotur af venjulegri krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum, sem var fyrsta val.

Tarceva er einnig ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, eftir að a.m.k. ein krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist.

Þegar Tarceva er ávísað á að hafa í huga þætti sem tengjast lengdri lifun.

Enginn ávinningur hvað varðar lifun eða önnur klínískt mikilvæg áhrif meðferðarinnar hafa komið fram hjá sjúklingum með EGFR - neikvæð æxli (sjá kafla 5.1).

Krabbamein í brisi:

Tarceva ásamt gemcítabíni er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með krabbamein í brisi með meinvörpum.

Þegar Tarceva er ávísað á að hafa í huga þætti sem tengjast lengri lifun (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Ekki var hægt að sýna fram á ávinning hvað varðar lifun hjá sjúklingum með staðbundinn, langt genginn sjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tarceva meðferð á að vera í umsjá sérfræðings með reynslu af notkun krabbameinslyfjameðferðar.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð:

Ráðlagður dagsskammtur af Tarceva er 150 mg tekin a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir neyslu matar.

Krabbamein í brisi:

Ráðlagður dagsskammtur af Tarceva er 100 mg tekin a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir neyslu matar, ásamt gemcítabíni (sjá ábendinguna krabbamein í brisi í samantekt á eiginleikum lyfsins (SPC) fyrir gemcítabín).
Hjá sjúklingum sem ekki fá útbrot á fyrstu 4 - 8 vikum meðferðar, á að endurmeta frekari meðferð með Tarceva (sjá kafla 5.1).

Ef aðlaga þarf skammt, á að minnka hann um 50 mg í einu (sjá kafla 4.4).

Tarceva er fánlegt í styrkleikunum 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Skammta getur þurft að aðlaga samhliða notkun lyfja sem umbrotna fyrir áhrif CYP3A4 og miðla (modulators) (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi: Brotthvarf erlótíníbs á sér stað með umbrotum í lifur og útskilnaði í galli. Þrátt fyrir að útsetning fyrir erlótíníbi hafi verið sambærileg hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi 7-9) og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar þegar Tarceva er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Íhuga skal að minnka skammta eða stöðva meðferð með Tarceva ef alvarlegar aukaverkanir koma fram. Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (AST/SGOT og ALT/SGPT > 5 x efri eðlileg mörk). Ekki á að ráðleggja notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi: Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínþéttni í sermi >1,5 sinnum eðlileg efri mörk). Á grundvelli lyfjahvarfaupplýsinga virðist ekki vera þörf á skammtaáðlögunum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er ekki ráðlögð.

Notkun hjá börnum: Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum undir 18 ára aldri. Notkun Tarceva hjá börnum er ekki ráðlögð.

Reykingafólk: Sýnt hefur verið fram á að sígarettureykingar minnka útsetningu fyrir erlótíníbi um 50-60%. Hámarksskammtur Tarceva sem þoldist hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og reykja sígarettur var 300 mg. Verkun og öryggi til lengri tíma hefur ekki verið staðfest fyrir hærri skammta en ráðlagða upphafsskammta hjá sjúklingum sem halda áfram sígarettureykingum (sjá kafla 4.5 og 5.2). Því á að ráðleggja þeim sem reykja að hætta reykingum þar sem plasmáþéttni erlótíníbs minnkar hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir erlótíníbi eða einhverju hjálparefnanna.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Öflugir örvar CYP3A4 geta dregið úr virkni erlótíníbs, en öflugir hemlar CYP3A4 geta valdið auknum eituráhrifum. Forðast á samhliða meðferð með þess konar lyfjum (sjá kafla 4.5).

Ráðleggja á þeim sem reykja að hætta reykingum þar sem plasmáþéttni erlótíníbs minnkar hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja. Þessi minnkun er líkleg til að vera klínískt mikilvæg (sjá kafla 4.5).

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um tilfelli sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (ILD, interstitial lung disease), þar með talin dauðsföll, hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC, non-small cell lung cancer), krabbameini í brisi eða öðrum langt gengnum æxlum. Í lykilorðrannsókninni BR.21 á NSCLC var tíðni millivefslungnasjúkdóms (0,8 %) sú sama bæði hjá lyfleysu- og Tarceva hóp. Í rannsókninni á krabbameini í brisi þar sem einnig var gefið gemcítabín var tíðni tilfella sem líktust millivefslungnasjúkdómi 2,5 % hjá hópnum sem fékk Tarceva ásamt gemcítabíni á móti 0,4 % hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt gemcítabíni. Heildartíðni hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í öllum rannsóknum (að meðtöldum rannsóknum án samanburðar og rannsóknum með samhliða

krabbameinslyfjameðferð) er um 0,6 % samanborið við 0,2 % hjá sjúklingum á lyfleysu. Sjúkdómsgreiningar sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum þar sem grunur lék á aukaverkunum sem líktust millivefslungnasjúkdómi tóku til lungnabólgu, geislalungnabólgu, ofnæmislungnabólgu, millivefslungnabólgu, millivefslungnasjúkdóms, djúpkvefsstíflu (obliterative bronchiolitis), bandvefsmyndunar í lungum (pulmonary fibrosis), andnaðarheilkennis (ARDS, acute respiratory distress syndrome), lungnablöðrubólgu og lungnaiferðar. Einkenni fóru að koma í ljós frá nokkrum dögum upp í nokkra mánuði eftir að Tarceva meðferð hófst. Truflandi eða samverkandi þættir svo sem samhliða eða fyrri krabbameinslyfjameðferð, fyrri geislameðferð, undirliggjandi sjúkdómur í lungum, lungnasjúkdómur með meinvörpum eða lungnasýkingar voru algengir.

Hjá sjúklingum þar sem ný og/eða versnandi, óútskýrð lungnaeinkenni svo sem andnað, hósti og hiti koma skyndilega fram á að gera hlé á meðferð með Tarceva meðan verið er að greina hvað veldur. Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með erlótíníbi og gemcítabíni hvað varðar möguleikann á að fá eitrun sem líkist millivefslungnasjúkdómi. Ef millivefslungnasjúkdómur greinist, á að stöðva meðferð með Tarceva og hefja viðeigandi meðferð eftir því sem þurfa þykir (sjá kafla 4.8).

Niðurgangur hefur komið fram hjá um 50 % sjúklinga á Tarceva og miðlungi mikinn eða alvarlegan niðurgang á að meðhöndla með t.d. lóperamíði. Stundum getur þurft að minnka skammta. Í klínískum rannsóknum voru skammtar minnkaðir um 50 mg í senn. Minnkun skammta um 25 mg í senn hefur ekki verið rannsökuð. Ef um er að ræða alvarlegan eða viðvarandi niðurgang, ógleði, lystarleysi eða uppköst með þurrki, á að gera hlé á meðferð með Tarceva og gera viðeigandi ráðstafanir til að meðhöndla vökvatapið (sjá kafla 4.8). Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um kalíumskort í blóði og nýrnabilun (þar með talin dauðsföll). Sum tilvikin voru vegna alvarlegrar vessaþurrðar af völdum niðurgangs, uppkasta og/eða lystarleysis, en önnur tengdust ,samtímis krabbameinslyfjameðferð. Tilkynnt hefur verið um kalíumskort í blóði og nýrnabilun (þar með talin dauðsföll) vegna alvarlegrar vessaþurrðar í mjög sjaldgæfum tilfellum, aðallega hjá sjúklingum sem samtímis fá krabbameinslyfjameðferð. Við alvarleg eða þrálát tilfelli af niðurgangi, eða tilfelli sem leiða til vessaþurrðar, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti sem leiða til versunar (samtímis lyfjagjöf, einkenni eða sjúkdómar eða aðrar veikjandi aðstæður þar með talinn hár aldur) ætti að stöðva Tarceva meðferð og hefja viðeigandi ráðstafanir til að ná algjörlega upp vökva hjá sjúklingunum með vökvagjöf í æð. Að auki á að fylgjast með nýrnastarfsemi og blóðsöltum þar með talið kalíum hjá sjúklingum í hættu á vessaþurrð.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um lifrabilun (þar með talin dauðsföll) meðan á notkun Tarceva stóð. Samþætt þessu hefur m.a. verið fyrirbyggjandi lifrarsjúkdómur eða samhliða lyfjagjafir með eitursáhrif á lifur. Hjá slíkum sjúklingum á því að íhuga lifrarpróf með jöfnu millibili. Stöðva á skömmtun Tarceva ef breytingar á lifrarstarfsemi eru alvarlegar (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar sem fá Tarceva eru í aukinni hættu á að fram komi rof í meltingarvegi, en sjaldan varð vart við slíkt. Sjúklingar sem fá samhliða lyf gegn æðamyndun, barkstera, bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) og/eða krabbameinslyfjameðferð með taxansamböndum eða sem eru með fyrri sögu um sáramyndun í maga eða sarpbólgu eru í aukinni hættu. Stöðva á notkun Tarceva til frambúðar ef fram kemur rof í meltingarvegi hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um húðkvilla með bólum, blöðrum og skinnflagningi, að meðtöldum örsjaldgæfum tilvikum sem benda til Stevens-Johnson heilkennis/húðdreps, sem var stundum lífshættulegt (sjá kafla 4.8). Meðferð með Tarceva á að rjúfa eða stöðva ef fram koma alvarlegir kvillar með bólum, blöðrum eða skinnflagningi hjá sjúklingi.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um rof eða sár á hornhimnu meðan á notkun Tarceva stóð. Vart hefur orðið við aðra augnkvilla, að meðtöldum óeðlilegum vexti augnhára, glæru- og tárþurrki (keratoconjunctivitis sicca) eða hornhimnubólgu við meðferð með Tarceva, og eru þeir einnig áhættuþættir fyrir rofi/sári á hornhimnu. Meðferð með Tarceva á að rjúfa eða stöðva ef fram koma bráðir eða versnandi augnkvillar, svo sem augnverkur, hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Töflurnar innihalda laktósa og þær á ekki að gefa sjúklingum með mjög sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, skort á Lapp laktasa eða glúkósa-galaktósa vanfrásog.

Erlótíníð hefur minni leysni við pH yfir 5. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegar, eins og prótónpumpuheimlar, H₂ viðtakablokkar og sýrubindandi lyf, geta breytt leysni erlótíníðs og þannig aðgengi þess. Aukning á skammti Tarceva þegar það er gefið með slíkum lyfjum er ekki líkleg til að bæta upp þessa minnkun á aðgengi. Forðast á samsetningu erlótíníðs og prótónpumpuheimla. Áhrif samtímis gjafar erlótíníðs með H₂ viðtakablokkum og sýrubindandi lyfjum eru óþekkt; þó er líklegt að aðgengi sé skert. Því á að forðast samtímis gjöf þessarra samsetninga (sjá kafla 4.5). Ef notkun sýrubindandi lyfja er talin nauðsynleg meðan á meðferð með Tarceva stendur, á að taka þau að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 2 klst. eftir daglegan skammt af Tarceva.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Erlótíníð er öflugur hemill á CYP1A1 og miðlungs hemill á CYP3A4 og CYP2C8 og enn fremur sterkur hemill á glúkúróneringu fyrir tilstilli UGT1A1 *in vitro*.

Ekki er vitað um lífeðlisfræðilegt gildi sterkra hömlunar á CYP1A1 þar sem CYP1A1 hefur mjög takmarkaða tjáningu í vefjum manna.

Þegar erlótíníð var gefið samtímis með cíprófloxacíni, miðlungs CYP1A2 hemill, jókst flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] fyrir erlótíníð marktækt um 39%, á meðan ekki kom fram marktæk breyting á C_{max}. Á svipaðan hátt jókst AUC um 60% og C_{max} um 48% fyrir virka umbrotsefnið. Klínísk þýðing þessarar aukningar hefur ekki verið staðfest. Gæta skal varúðar þegar cíprófloxacín eða öflugir CYP1A2 hemlar (t.d. flúvoxamín) er gefið með erlótíníði. Ef aukaverkanir tengdar erlótíníði koma fram, má minnka skammta erlótíníðs.

Formeðferð með eða samhliða gjöf Tarceva breytti ekki úthreinsun dæmigerðu CYP3A4 ensímhvarfefnanna, mídazoláms og erýtrómýcíns, en virtist draga úr aðgengi mídazoláms til inntöku um allt að 24%. Í annari klínískri rannsókn var sýnt fram á að erlótíníð hafði ekki áhrif á lyfjahlöndur CYP3A4/2C8 ensímhvarfefnisins paclitaxels við samhliða gjöf. Marktækar milliverkanir við úthreinsun annarra CYP3A4 ensímhvarfefna eru því ólíklegar.

Hömlunin á glúkúróneringu getur valdið milliverkunum við lyf sem sem umbrotna fyrir áhrif UGT1A1 og úthreinsuð eftir þeirri leið eingöngu. Sjúklingar með lág tjáningargildi UGT1A1 eða arfgengar raskanir á glúkúróneringu (t.d. Gilberts sjúkdóm) geta verið með hækkaða þéttni bilirúbíns í sermi og verður að meðhöndla þá með varúð.

Erlótíníð umbrotnar í lifur fyrir tilstilli lifrarcýtókróma hjá mönnum, einkum CYP3A4 og í minna mæli CYP1A2. Umbrot utan lifrar fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum, CYP1A1 í lungum og CYP1B1 í æxlisvef leggja einnig hugsanlega sitt af mörkum til úthreinsunar erlótíníðs með umbrotum. Hugsanlegar milliverkanir geta átt sér stað við virk efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma eða eru hemlar eða örvar á þau.

Öflugir hemlar á CYP3A4 virkni draga úr umbrotum erlótíníðs og auka þéttni erlótíníðs í plasma. Í klínískri rannsókn olli samhliða notkun erlótíníðs með ketókónazóli (200 mg til inntöku tvisvar á dag í 5 daga), sem er öflugur CYP3A4 hemill, aukningu á áhrifum erlótíníðs (86 % af AUC og 69 % af C_{max}). Því á að gæta varúðar þegar erlótíníð er gefið með öflugum CYP3A4 hemli, t.d. azól sveppalyfjum (þ.e. ketókónazóli, ítrakónazóli, voríkónazóli), próteasahemlum, erýtrómýcín eða klarítrómýcín. Ef þess gerist þörf á að minnka skammt erlótíníðs, einkum ef vart verður við eitúrahrif.

Öflugir örvar CYP3A4 virkni auka umbrot erlótíníðs og draga marktækt úr þéttni erlótíníðs í plasma. Í klínískri rannsókn olli samhliða gjöf erlótíníðs með rífampicín (600 mg til inntöku einu sinni á dag í 7 daga), sem er öflugur CYP3A4 örvi, 69 % lækun á miðgildi AUC fyrir erlótíníð. Samhliða gjöf rífampicíns og eins 450 mg skammts af Tarceva olli því að meðal AUC fyrir erlótíníð var 57,5 % af því sem það er eftir einn 150 mg skammt af Tarceva án rífampicín meðferðar. Því á að forðast

samhliða gjöf Tarceva og CYP3A4 örva. Ef sjúklingar þurfa á samhliða meðferð með Tarceva og öflugum CYP3A4 örva eins og rifampicín að halda, á að íhuga að auka skammtinn í 300 mg undir góðu eftirliti með öryggi (að meðtalinni nýrna- og lifrarstarfsemi og blóðsöltum) og ef það þolist vel lengur en í 2 vikur má íhuga frekari aukningu í 450 mg undir góðu eftirliti með öryggi. Einnig getur dregið úr áhrifum með öðrum örvum, t.d. fenýtóíni, karbamazepíni, barbítúrötum eða Jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*). Gæta skal varúðar þegar þessi virku efni eru gefin ásamt erlótíníbi. Íhuga á aðra meðferðarkosti án öflugrar CYP3A4-örvandi virkni þar sem því verður við komið.

Tilkynnt hefur verið um hækkun á INR (International Normalized Ratio) og tilvik blæðinga, að meðtalinni blæðingu í meltingarvegi, í klínískum rannsóknum og tengdist það stundum samhliða gjöf warfaríns (sjá kafla 4.8) eða samhliða gjöf bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID). Fylgjast á reglulega með sjúklingum sem taka warfarín eða önnur segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður varðandi breytingar á prótombíntíma eða INR.

Niðurstöður úr lyfjahvarfa milliverkanarannsókn sýndu fram á 2,8 falda minnkun á AUC_{inf} , 1,5 falda minnkun á C_{max} og 9 falda minnkun á plasmabéttni, eftir gjöf á Tarceva hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja (sjá kafla 5.2). Því á að hvetja sjúklinga sem enn reykja til að hætta því eins fljótt og mögulegt er áður en meðferð með Tarceva er hafin, þar sem plasmabéttni erlótíníbs getur að öðrum kosti lækkað. Klínísk áhrif vegna minnkaðrar plasmabéttni hafa ekki verið formlega metin en eru talin líkleg til að vera klínískt mikilvæg.

Erlótíníbi er ensímhvarfefni fyrir P-glykópróteinið, flutningsprótein virka efnisins. Samtímis gjöf hemla P-glykópróteins, t.d. cíklósporín og verapamíl, getur leitt til breytinga á dreifingu og/eða breytinga á brotthvarfi erlótíníbs. Afleiðingar þessarar verkunar á t.d. eituráhrif á miðtaugakerfi hefur ekki verið staðfest. Gæta skal varúðar við slíkar aðstæður.

Erlótíníbi hefur minni leysni við sýrustig yfir 5. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegar geta breytt leysni erlótíníbs og þannig aðgengi þess. Þegar erlótíníbi var gefið samhliða ómeprazóli, sem er prótónpumpuhemill, minnkaði það flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] fyrir erlótíníbi um 46% og hámarksþéttni (C_{max}) þess um 61%. Engin breyting varð á T_{max} eða helmingunartíma. Samhliða gjöf Tarceva og 300 mg af ranítídíni sem er H₂ viðtakablokki, lækkaði flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] um 33% og hámarksþéttni [C_{max}] um 54% fyrir erlótíníbi. Aukning á skammti Tarceva þegar það er gefið með slíkum lyfjum er ekki líkleg til að bæta upp þessa minnkun á aðgengi. Hinsvegar þegar Tarceva var gefið á mismunandi tímum, 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir ranítídín 150 mg tvisvar á dag, lækkuðu flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] einungis um 15% og hámarksþéttni [C_{max}] einungis um 17% fyrir erlótíníbi. Áhrif sýrubindandi lyfja á frásog erlótíníbs hefur ekki verið rannsakað, en frásog getur verið skert sem getur leitt til lægri þéttni í plasma. Í stuttu máli á því að forðast að gefa erlótíníbi með prótónpumpuhemlum. Ef notkun sýrubindandi lyfja er talin nauðsynleg meðan á meðferð með Tarceva stendur, á að taka þau að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 2 klst. eftir daglegan skammt af Tarceva. Ef notkun ranítídíns kemur til álita, á að nota það á mismunandi tímum, þ.e. taka verður Tarceva a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir skammt af ranítídíni.

Í rannsókn af stigi Ib voru hvorki til staðar marktæk áhrif gemcítabíns á lyfjahvörf erlótíníbs né heldur marktæk áhrif erlótíníbs á lyfjahvörf gemcítabíns.

Erlótíníbi eykur platínupéttni. Í klínískri rannsókn leiddi notkun erlótíníbs með carbóplatíni og paklítaxeli til aukningar á heildar AUC_{0-48} fyrir platínu um 10,6%. Þótt það sé tölfræðilega marktækt er þessi mismunur ekki talinn hafa klínískt vægi. Læknisfræðilega geta aðrir fylgipættir valdið því að áhrif carbóplatíns aukast, svo sem skert nýrnastarfsemi. Engin marktæk áhrif carbóplatíns eða paklítaxels komu fram á lyfjahvörf erlótíníbs.

Capecítabín getur aukið þéttni erlótíníbs. Þegar erlótíníbi var gefið ásamt capecítabíni kom fram tölfræðilega marktæk aukning á AUC fyrir erlótíníbi og aukning á C_{max} sem var á mörkunum borið saman við gildi sem sáust í annarri rannsókn þar sem erlótíníbi var gefið sem einlyfja meðferð. Erlótíníbi hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf capecítabíns.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á þunguðum konum sem nota erlótíníð. Dýrarannsóknir hafa sýnt einhverjar eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ráðleggja þarf konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær taka Tarceva. Nota á örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 vikur hið minnsta eftir að meðferð lýkur. Einungis á að halda meðferð áfram hjá þunguðum konum ef hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en áhættan fyrir fóstrið.

Ekki er vitað hvort erlótíníð skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á skaðlegum áhrifum fyrir ungbarnið á að ráða mæðrum frá brjóstgjöf meðan þær fá Tarceva.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla; erlótíníð tengist þó ekki skerðingu á andlegri getu.

4.8 Aukaverkanir

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Tarceva gefið sem eins lyfs meðferð):

Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (BR.21; Tarceva gefið sem annað val) voru útbrot (75 %) og niðurgangur (54 %) þær aukaverkanir af lyfinu sem oftast var tilkynnt um. Flestar voru af gráðu 1/2 hvað varðar alvarleika og viðráðanlegar án þess að gripið væri inn í. Gráðu 3/4 útbrot og niðurgangur komu fyrir hjá 9 % og 6 %, hvort um sig, hjá sjúklingum á Tarceva og afleiðingin varð sú að 1 % sjúklinga hætti þátttöku í rannsókninni. Minnka þurfti skammta hjá 6 % sjúklinga með útbrot og 1 % sjúklinga með niðurgang. Í rannsókn BR.21 komu útbrot fram að miðgildi eftir 8 daga og niðurgangur eftir 12 daga að miðgildi.

Yfirleitt lýsa útbrot sér sem væg eða miðlungi mikil útbrot með hörundsroða, nöbbum og graftarbólum sem geta komið fram eða versnað á húðsvæðum sem sól skín á. Ef sjúklingar eru í sól getur verið ráðlegt að nota hlífðarfatnað og/eða sólarvörn (t.d. með steinefnum).

Yfirlit yfir aukaverkanir samkvæmt stigagjöf National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) sem komu oftast fyrir (≥ 3 %) hjá sjúklingum á Tarceva en hjá lyfleysuhóp í lykilorannsókninni BR.21 og hjá a.m.k. 10 % sjúklinga í Tarceva hóp er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Mjög algengar aukaverkanir í rannsókn BR.21

NCI-CTC stig	Erlótíníð N=485			Lyfleysa N=242		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
Heildarfjöldi sjúklinga með einhverja aukaverkun	99	40	22	96	36	22
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i> Sýking*	24	4	0	15	2	0
<i>Efnaskipti og næring</i> Lystarleysi	52	8	1	38	5	<1
<i>Augu</i> Tárubólga	12	<1	0	2	<1	0
Glæru- og táruburrkur (Keratoconjunctivitis sicca)	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC stig	Erlótiníb N=485			Lyfleysa N=242		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>						
Andnauð	41	17	11	35	15	11
Hósti	33	4	0	29	2	0
<i>Meltingarfæri</i>						
Niðurgangur**	54	6	<1	18	<1	0
Ógleði	33	3	0	24	2	0
Uppköst	23	2	<1	19	2	0
Munnbólga	17	<1	0	3	0	0
Kviðverkir	11	2	<1	7	1	<1
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot***	75	8	<1	17	0	0
Kláði	13	<1	0	5	0	0
Húðþurrkur	12	0	0	4	0	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>						
Þreyta	52	14	4	45	16	4

* Alvarlegar sýkingar, með eða án dauðfyrmingafæðar, hafa tekið til lungnabólgu, blóðsýkingar og netjubólgu (cellulitis).

** Getur valdið vessaþurrð, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrotá heyrði þrymlabólguhúðbólga.

Í annarri tvíblindri, slembiraðaðri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, BO18192 (SATURN), var Tarceva gefið sem fyrsta val í viðhaldsmeðferð. Í SATURN tóku þátt 889 sjúklingar með langt gengið lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð, versnandi eða með meinvörpum, eftir hefðbundna, krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum sem fyrsta val. Ekki komu fram nein ný merki varðandi öryggi.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í rannsókn BO18192 voru útbrot og niðurgangur (49% og 20%, hvort um sig, af hvaða gráðu sem var). Flestar voru af gráðu 1/2 hvað varðar alvarleika og viðráðanlegar án þess að gripið væri inn í. Útbrot og niðurgangur af gráðu 3 komu fram hjá 6% og 2% sjúklinga, hvor aukaverkun um sig. Ekki varð vart við útbrot eða niðurgang af gráðu 4. Útbrot og niðurgangur leiddu til þess að hætta varð að nota Tarceva hjá 1% og <1% sjúklinga vegna hvors um sig. Þörf var á skammtabreytingum (meðferðarrofi eða skammtaminnkun) hjá 8,3% sjúklinga með útbrot og 3% sjúklinga með niðurgang.

Krabbamein í brisi (Tarceva gefið samhliða gemcítabíni):

Algengustu aukaverkanirnar í lykilrannsókninni PA.3 á sjúklingum með krabbamein í brisi sem fengu Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni voru þreyta, útbrot og niðurgangur. Hjá hópnum sem fékk Tarceva ásamt gemcítabíni var tilkynnt um útbrot og niðurgang af stigi 3/4, hvort um sig, hjá 5 % sjúklinga. Miðgildistími fram til þess að útbrot komu í ljós var 10 dagar og 15 dagar hvað varðar niðurgang. Hvort um sig, útbrot og niðurgangur, leiddu til skammtaminnkunar hjá 2 % sjúklinga og olli því að allt að 1 % sjúklinga sem fengu Tarceva ásamt gemcítabíni hættu þátttöku í rannsókninni.

Yfirlit yfir aukaverkanir samkvæmt stigagjöf National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) sem komu oftast fyrir (≥ 3 %) hjá sjúklingum á Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt gemcítabíni í lykilrannsókninni PA.3 og aukaverkanir sem koma fram hjá a.m.k. 10 % sjúklinga í hópnum sem fékk Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Mjög algengar aukaverkanir í rannsókn PA.3 (100 mg rannsóknarþýði)

NCI-CTC stig	Erlótíníð N = 259			Lyfleysa N = 256		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
Heildarfjöldi sjúklinga með einhverja aukaverkun	99	48	22	97	48	16
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>						
Sýking*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Efnaskipti og næring</i>						
Þyngdartap	39	2	0	29	<1	0
<i>Gedræn vandamál</i>						
Þunglyndi	19	2	0	14	<1	0
<i>Taugakerfi</i>						
Höfuðverkur	15	<1	0	10	0	0
Taugakvilli	13	1	<1	10	<1	0
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>						
Hósti	16	0	0	11	0	0
<i>Meltingarferi</i>						
Niðurgangur**	48	5	<1	36	2	0
Munnbólga	22	<1	0	12	0	0
Meltingartruflanir	17	<1	0	13	<1	0
Vindgangur	13	0	0	9	<1	0
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot***	69	5	0	30	1	0
Hárlos	14	0	0	11	0	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>						
Hiti	36	3	0	30	4	0
Þreyta	73	14	2	70	13	2
Kuldahrollur	12	0	0	9	0	0

* Alvarlegar sýkingar, með eða án dauðfyrningafæðar, hafa tekið til lungnabólgu, blóðsýkingar og netjubólgu (cellulitis).

** Getur valdið vessaþurrð, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrotá heyrði þrymlabólguhúðbólga.

Aðrar athuganir:

Öryggismat á Tarceva byggist á upplýsingum frá fleiri en 1200 sjúklingum sem fengu a.m.k. einn 150 mg skammt af Tarceva einlyfja meðferð og fleiri en 300 sjúklingum sem fengu Tarceva 100 eða 150 mg ásamt gemcítabíni.

Eftirfarandi hugtök eru notuð til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: Mjög algengar (>1/10); algengar (>1/100, <1/10); sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100); mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) þar með talin einstök tilvik.

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Tarceva sem einlyfja gjöf og sjúklingum sem fengu Tarceva ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Mjög algengar aukaverkanir koma fram í töflum 1 og 2. Eftirfarandi er yfirlit yfir aukaverkanir í öðrum tíðniflokkum.

Meltingarfæri:

Algengar: Blæðing í meltingarfærum. Í klínískum rannsóknum hafa sumar tengst samhliða gjöf warfaríns (sjá kafla 4.5) og aðrar samhliða gjöf bólgueyðandi verkjalyfja.

Sjaldgæfar: Rof í meltingarvegi.

Húð og undirhúð:

Algengar: Skalli.

Algengar (í PA.3): Húðþurrkur.

Algengar: Naglgerðisbólga (paronychia).

Sjaldgæfar: Óeðlilega mikil hæring (hirsutism), breytingar á augnabrúnum og stökkar og lausar neglur.

Sjaldgæfar: Væg viðbrögð á húð svo sem oflitun húðar.

Koma örsjaldan fyrir: Tilvik sem benda til Stevens-Johnson heilkennis/húðdreps sem voru stundum lífshættuleg.

Lifur og gall:

Mjög algengar (í PA.3)

Algengar (í BR.21): Óeðlileg lifrarpróf (að meðtalinni hækkun á alanín amínótransferasa [ALT], aspartat amínótransferasa [AST], bilirúbíni). Þau voru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg, skammvinn eða tengd meinvörpum í lifur.

Mjög sjaldgæfar: Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um lifrabilun (þar með talin dauðsföll) meðan á notkun Tarceva stóð. Samþætt þessu hefur m.a. verið fyrirbyggjandi lifrarsjúkdómur eða samhliða lyfjagjafir með eituráhrif á lifur (sjá kafla 4.4).

Augu:

Algengar: Hornhimmubólga.

Algengar: Tárubólga í rannsókn PA.3.

Sjaldgæfar: Breytingar á augnhárum (að meðtöldum inngrónum augnhárum, óeðlilega miklum vexti og þykkun augnhára).

Koma örsjaldan fyrir: Sár og rof á hornhimnu.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Algengar: Blóðnasir.

Sjaldgæfar: Alvarlegur millivefslungnasjúkdómur (ILD, interstitial lung disease), þar með talin dauðsföll, hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) eða öðrum langt gengnum æxlum (sjá kafla 4.4).

4.9 Ofskömmun

Heilbrigðir einstaklingar hafa þolað staka skammta af Tarceva til inntöku sem nema allt að 1000 mg af erlótiníbi og krabbameinssjúklingar allt að 1600 mg. Heilbrigðir einstaklingar þoldu illa endurtekna 200 mg skammta tvisvar á dag eftir einungis nokkurra daga skömmun. Á grundvelli upplýsinga úr þessum rannsóknum geta komið fram alvarlegar aukaverkanir svo sem niðurgangur, útbrot og hugsanleg hækkun á lifraramínótransferasa við skammta yfir ráðlögðum skammti. Við grun um ofskömmun, á að gera hlé á meðferð með Tarceva og hefja meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XE03

Erlótíníð er húðþekjuvaxtarþáttaviðtaki/manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaki af gerð 1 (EGFR einnig þekkt sem HER1) týrósínkínasahemill. Erlótíníð er öflugur hemill á fosfórun innan frumna á EGFR. EGFR eru tjáðir á frumuyfirborði jafnt eðlilegra frumna sem krabbameinsfrumna. Í líkönum sem ekki eru klínísk veldur hömlun á EGFR fosfótýrósíni frumustöðnun og/eða dauða.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (Tarceva gefið sem eins lyfs meðferð):

Viðhaldsmeðferð eftir fyrsta vals krabbameinslyfjameðferð:

Sýnt var fram á virkni og öryggi Tarceva sem viðhaldsmeðferð eftir fyrsta vals krabbameinslyfjameðferð á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu (BO18192, SATURN). Rannsóknin var gerð hjá 889 sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og ekki af smáfrumugerð, sem höfðu ekki sýnt framrás sjúkdóms eftir 4 lotur af tvílyfja krabbameinsmeðferð með platínusamböndum. Sjúklingar voru valdir af handahófi í hlutfallinu 1:1 til að fá Tarceva 150 mg eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag þar til versnunar sjúkdóms varð vart. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival) hjá öllum sjúklingum og sjúklingum með EGFR-jákvætt æxli skv. IHC. Lýðfræðileg og sjúkdómstengd grunneinkenni sjúklinga voru svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Sjúklingar með ECOG PS>1, verulegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm samhliða voru ekki hafðir með í rannsókninni.

- Niðurstöður fyrir þýði meðferðaráætlunar (ITT):

Í frumgreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá öllum sjúklingum (n=889) var sýnt fram á að áhættuhlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms var 0,71 (95% CI, 0,62 til 0,82; p<0,0001) hjá hópnum sem fékk Tarceva samanborið við lyfleysuhópinn. Meðallifun án versnunar sjúkdóms var 22,4 vikur hjá hópnum sem fékk Tarceva samanborið við 16,0 vikur hjá lyfleysuhópnum. Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms voru staðfestar með óháðu mati á tölvusneiðmyndum. Gögn um lífsgæði sýndu ekki neikvæð áhrif erlótíníbs samanborið við lyfleysu.

Áhættuhlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms var 0,69 (95% CI, 0,58 til 0,82; p < 0,0001) í hinum aðal rannsóknarhópnum (coprimary patient population), sjúklingum með EGFR-jákvæð æxli skv. IHC (n=621). Meðallifun án versnunar sjúkdóms var 22,8 vikur hjá Tarceva hópnum (á bilinu 0,1 til 78,9 vikur) samanborið við 16,2 vikur hjá lyfleysuhópnum (á bilinu 0,1 til 88,1 vikur). Hlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms eftir 6 mánuði var 27% í Tarceva hópnum og 16% lyfleysuhópnum.

Fyrir aukaendapunktinn heildarlifun var áhættuhlutfallið 0,81 (95% CI, 0,70 til 0,95; p=0,0088). Miðgildi heildarlifunar var 12,0 mánuðir hjá Tarceva hópnum en 11,0 mánuðir hjá lyfleysuhópnum.

Sjúklingar með EGFR virkjandi stökkbreytingar (n= 49) höfðu mestan ávinning af meðferð; áhættuhlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms var 0,10 (95% CI, 0,04 til 0,25; p<0,0001). Hjá sjúklingum með eðlilega gerð EGFR í æxlum (n=388) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms 0,78 (95% CI, 0,63 til 0,96; p=0,0185) og áhættuhlutfall heildarlifunar var 0,77 (95% CI, 0,61 til 0,97; p=0,0243).

- Sjúklingar með sjúkdóm í jafnvægi eftir krabbameinslyfjameðferð:

Hjá sjúklingum með sjúkdóm í jafnvægi (n= 487) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar sjúkdóms 0,68 (95% CI, 0,56 til 0,83; p<0,0001; miðgildi var 12,1 vika í Tarceva hópnum og 11,3 vikur í lyfleysuhópnum) og áhættuhlutfall heildarlifunar 0,72 (95% CI, 0,59 til 0,89; p= 0,0019; miðgildi var 11,9 mánuðir í Tarceva hópnum og 9,6 mánuðir í lyfleysuhópnum).

Áhrif á heildarlifun voru könnuð hjá mismunandi undirhópum sjúklinga með sjúkdóm í jafnvægi sem fengu Tarceva. Enginn meiriháttar munur sást milli sjúklinga með flöguþekjukrabbamein (áhættuhlutfall var 0,67; 95% CI, 0,48-0,92) og sjúklinga með æxli sem ekki voru af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall var 0,76; 95% CI, 0,59-1,00), né milli sjúklinga með EGFR virkjandi stökkbreytingar (áhættuhlutfall var 0,48; 95% CI, 0,14-1,62) og sjúklinga án EGFR virkjandi stökkbreytinga (áhættuhlutfall var 0,65; 95% CI, 0,48-0,87).

Meðferð eftir að a.m.k. ein fyrri krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist:

Sýnt var fram á virkni og öryggi Tarceva sem annars/þriðja vals meðferðar í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (BR.21) hjá 731 sjúklingi með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og er ekki af smáfrumugerð, eftir að a.m.k. ein krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist. Sjúklingar voru valdir af handahófi í hlutfallinu 2:1 til að fá Tarceva 150 mg eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag. Endapunktur rannsóknarinnar voru heildarlifun, lifun án versunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival), svörunarhlutfall, tímalengd svörunar, tími fram að versnun einkenna sem tengdust lungnakrabbameini (hósti, andnað og verkur), og öryggi. Aðalendapunktur var lifun.

Meðferðarhóparnir tveir voru mjög svipaðir. Um tveir þriðjuhlutar sjúklinga voru karlar og hjá um einum þriðja var grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS, performance status) 2 og hjá 9 % var grunnlínu ECOG 3. Nítíu og þrjú prósent allra sjúklinga á Tarceva og 92 % allra sjúklinga á lyfleysu höfðu áður fengið meðferð sem innihélt platínium og 36 % og 37 % allra sjúklinga á hvoru um sig höfðu áður fengið meðferð með taxan.

Áhættuhlutfall fyrir dauða í Tarceva hópnum miðað við lyfleysuhópinn var 0,73 (95 % CI, 0,60 til 0,87) ($p = 0,001$). Hundradshluti sjúklinga á lífi eftir 12 mánuði var 31,2 % hjá Tarceva hópnum og 21,5 % hjá lyfleysuhópnum. Miðgildi heildarlifunar var 6,7 mánuðir hjá Tarceva hópnum (95 % CI, 5,5 til 7,8 mánuðir) samanborið við 4,7 mánuði hjá lyfleysuhópnum (95 % CI, 4,1 til 6,3 mánuðir).

Áhrif á heildarlifun voru rannsökuð hjá mismunandi undirhópum sjúklinga. Áhrif Tarceva á heildarlifun voru álíka mikil hjá sjúklingum með grunnlínu líkamsástand (ECOG) 2-3 (áhættuhlutfall = 0,77, CI 0,6-1,0) eða 0-1 (áhættuhlutfall = 0,73, 0,6-0,9), karlkyns (áhættuhlutfall = 0,76, CI 0,6-0,9) eða kvenkynssjúklingum (áhættuhlutfall = 0,80, CI 0,6-1,1), sjúklingum < 65 ára aldri (áhættuhlutfall = 0,75, CI 0,6-0,9) eða eldri sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,79, CI 0,6-1,0), sjúklingum með eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,76, CI 0,6-1,0) eða meira en eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,75, CI 0,6-1,0), hvítum (áhættuhlutfall = 0,79, CI 0,6-1,0) eða asískum sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,61, CI 0,4-1,0), sjúklingum með kirtlakrabbamein (áhættuhlutfall = 0,71, CI 0,6-0,9) eða flöguþekjukrabbamein (áhættuhlutfall = 0,67, CI 0,5-0,9), en ekki hjá sjúklingum með önnur vefjamein (áhættuhlutfall = 1,04, CI 0,7-1,5), sjúklingum með sjúkdóm á IV.stigi við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,92, CI 0,7-1,2) eða < IV.stig við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,65, CI 0,5-0,8). Sjúklingar sem höfðu aldrei reykt fengu mun meiri ávinning af erlótíníbi (áhættuhlutfall lifunar = 0,42, CI 0,28-0,64) borið saman við núverandi eða fyrrverandi reykingafólk (áhættuhlutfall = 0,87, CI 0,71-1,05).

Hjá þeim 45 % sjúklinga með þekkt EGFR-tjáningarástand var áhættuhlutfallið 0,68 (CI 0,49-0,94) fyrir sjúklinga með EGFR-jákvæð æxli og 0,93 (CI 0,63-1,36) fyrir sjúklinga með EGFR-neikvæð æxli (skilgreind samkvæmt IHC með EGFR pharmDx búnaði og EGFR-neikvæðni skilgreind sem innan við 10% litun æxlisfrumna). Hjá hinum 55 % sjúklinganna með óþekkt EGFR-tjáningar ástand var áhættuhlutfallið 0,77 (CI 0,61-0,98).

Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 9,7 vikur hjá Tarceva hópnum (95 % CI, 8,4 til 12,4 vikur) samanborið við 8,0 vikur hjá lyfleysuhóp (95 % CI, 7,9 til 8,1 vika).

Svörunarhlutfall það sem stefnt var að skv. RECIST í Tarceva hópnum var 8,9 % (95 % CI, 6,4 til 12,0). Fyrstu 330 sjúklingarnir voru miðlægt metnir (svörunarhlutfall 6,2 %); 401 sjúklingur voru metnir af rannsakanda (svörunarhlutfall 11,2 %).

Miðgildi þessa tíma sem svörun varir var 34,3 vikur, á bilinu 9,7 til 57,6+ vikur. Hlutfall þeirra sjúklinga þar sem full svörun, hlutasvörun eða sjúkdómur í jafnvægi kom fram var 44,0 % og 27,5 % hjá hvorum um sig, Tarceva og lyfleysuhópum ($p = 0,004$).

Einnig varð vart við lengingu lifunar með Tarceva hjá sjúklingum sem náðu ekki þeirri æxlissvörun sem stefnt var að (skv. RECIST). Til þessa benti áhættuhlutfall fyrir dauða sem nam 0,82 (95 % CI, 0,68 til 0,99) hjá þeim sjúklingum þar sem besta svörunin var sjúkdómur í jafnvægi eða versnandi sjúkdómur.

Tarceva leiddi til jákvæðra áhrifa á einkenni með því að lengja marktækt tímamann fram að versnun hósta, andnauðar og verkja miðað við lyfleysu.

Krabbamein í brisi (Tarceva gefið samhliða gemcítabíni í rannsókn PA.3):

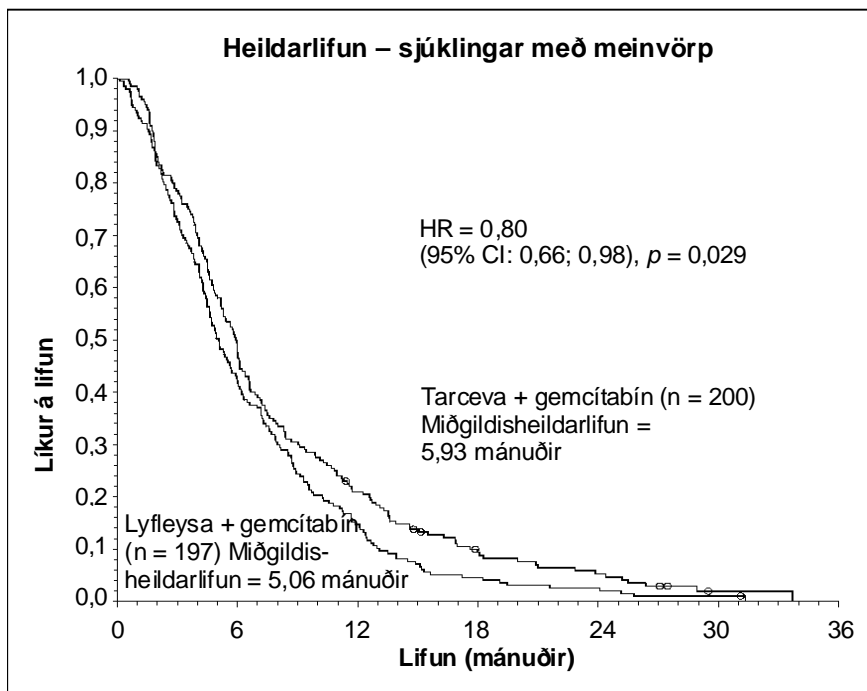
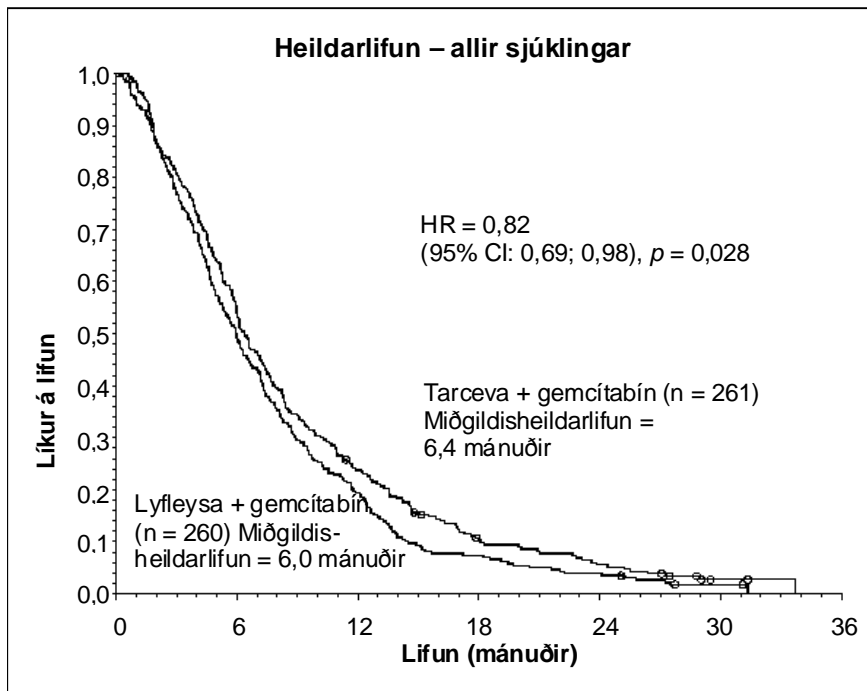
Öryggi og virkni Tarceva ásamt gemcítabíni sem fyrsta val við meðferð var metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið krabbamein í brisi sem ekki var hægt að nema burt eða var með meinvörpum. Sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá Tarceva eða lyfleysu einu sinni á dag í samfelldri meðferðaráætlun ásamt gemcítabíni í bláæð (1000 mg/m², Lota 1 - á degi 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 í 8 vikna lotu; Lota 2 og seinni lotur - á degi 1, 8 og 15 í 4 vikna lotu [samþykktur skammtur og áætlun fyrir krabbamein í brisi, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir gemcítabín]). Tarceva eða lyfleysa voru tekin inn daglega þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram komu óásættanleg eituráhrif. Aðalendapunktur var heildarlifun.

Lýðfræðileg og sjúkdómstengd grunneinkenni sjúklinga voru svipuð hjá meðferðarhópunum tveimur, 100 mg af Tarceva ásamt gemcítabíni eða lyfleysu ásamt gemcítabíni, nema hvað heldur hærra hlutfall kvenna var í erlotíníb/gemcítabín hópnum en í lyfleysu/gemcítabín hópnum:

Grunnlína	Tarceva	Lyfleysa
Konur	51%	44%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 0	31%	32%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 1	51%	51%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 2	17%	17%
Sjúkdómur með meinvörpum við grunnlínu	77%	76%

Lifun var metin hjá sjúklingum sem átti að meðhöndla (ITT) á grundvelli gagna sem aflað var með eftirfylgni. Niðurstöður koma fram í eftirfarandi töflu (niðurstöður fyrir hópana sjúklingar með staðbundið, langt gengið krabbamein og sjúklingar með krabbamein með meinvörpum eru fengnar með rannsóknargreiningu á undirhópum).

Útkoma	Tarceva (mánuðir)	Lyfleysa (mánuðir)	Δ (mánuðir)	Öryggisbil Δ	Áhættuhlutfall (HR)	Öryggisbil HR	P-gildi
Heildarhópur							
Miðgildisheildarlifun	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Meðalheildarlifun	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Hópur með meinvörp							
Miðgildisheildarlifun	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Meðalheildarlifun	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Hópur með staðbundinn, langt genginn sjúkdóm							
Miðgildisheildarlifun	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Meðalheildarlifun	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Skv. post-hoc greiningu geta sjúklingar í ákjósanlegu klínísku ástandi við grunnlínu (ekki miklir verkir, mikil lífsgæði og gott líkamlegt ástand) haft meiri ávinning af Tarceva. Ávinningur er aðallega háður því að verkjastig sé lágt.

Skv. post-hoc greiningu voru sjúklingar á Tarceva sem fengu útbrot með lengri heildarlifun en þeir sem ekki fengu útbrot (miðgildisheildarlifun 7,2 mánuðir á móti 5 mánuðum, áhættuhlutfall: 0,61). 90% sjúklinga á Tarceva fengu útbrot á fyrstu 44 dögum. Miðgildistími fram að útbrotum var 10 dagar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög: Eftir gjöf til inntöku næst hámarksþéttni erlótíníbs í plasma eftir um 4 klukkustundir. Rannsókn á venjulegum, heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi í ljós áætlað heildaraðgengi sem nam 59 %. Matur getur aukið áhrifin eftir skammt til inntöku.

Dreifing: Erlótíníb er með sýnilegt meðaldreifingarrúmmál sem nemur 232 l og dreifist í æxlisvef hjá mönnum. Í rannsókn á 4 sjúklingum (3 með lungnakrabbamein, sem var ekki af smáfrumugerð [NSCLC] og 1 með krabbamein í barkakýli) sem fengu 150 mg skammta daglega af Tarceva til inntöku sýndu æxlissýni úr brottskurði á 9. degi meðferðar þéttni erlótíníbs í æxlinu sem var að meðaltali 1.185 ng/g vefjar. Þetta samsvaraði heildarmeðaltali upp á 63 % (á bilinu 5-161 %) af þeirri hámarksþéttni í plasma sem vart varð við í jafnvægi. Helstu virku umbrotsefnin voru til staðar í æxlinu í þéttni sem nam að meðaltali 160 ng/g vefjar, en það jafngildi heildarmeðaltali sem nam 113 % (á bilinu 88-130 %) af þeirri hámarksþéttni í plasma sem vart varð við í jafnvægi. Próteinbinding í plasma er um 95 %. Erlótíníb binst albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteini (AAG) í sermi.

Umbrot: Erlótíníb umbrotnar í lifur fyrir tilstilli lifrarcýtókróma í mönnum, einkum CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP1A2. Umbrot utan lifrar fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum, CYP1A1 í lungum og 1B1 í æxlisvef geta hugsanlega lagt sitt af mörkum til úthreinsunar erlótíníbs með umbrotum.

Greinst hafa þrjár aðalumbrotaleiðir: 1) O-metýlsneyðing annarrar hvorrar hliðarkeðju eða beggja og í kjölfarið oxun í karboxýlsýrur; 2) oxun á acetylénhlutanum og síðan vatnsrofi í arýl karboxýlsýruna og 3) arómatísk hýdroxýltenging fenýl-acetylénhlutans. Aðalumbrotsefni erlótíníbs, OSI-420 og OSI-413, sem myndast við O-metýlsneyðingu annarrar hvorrar hliðarkeðjunnar eru svipuð að styrkleika og erlótíníb í öðrum prófunum en klínískum *in vitro* og *in vivo* æxlislíkönum. Þau eru til staðar í plasma í þéttni sem nemur <10 % erlótíníbs og sýna svipuð lyfjahvörf og erlótíníb.

Brotthvarf: Erlótíníb skilst einkum út sem umbrotsefni í saur (>90 %) og er brotthvarf um nýru ekki nema lítil hluti (um 9 %) af skammti til inntöku. Minna en 2 % af skammti til inntöku skilst út óbreytt. Lyfjahvarfagreining á rannsóknarþýði hjá 591 sjúklingi sem fengu einlyfja meðferð með Tarceva sýnir sýnilega meðalúthreinsun sem nemur 4,47 l/klst. með miðgildi helmingunartíma sem nemur 36,2 klukkustundum. Því er búist við að tíminn sem það tekur að ná plasmáþéttni í jafnvægi sé um 7-8 dagar.

Lyfjahvörf hjá einstökum sjúklingahópum:

Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á rannsóknarþýði varð ekki vart við klínískt marktæk tengsl milli þeirrar sýnilegu úthreinsunar sem búist hafði verið við og aldurs sjúklinga, líkamsþyngdar þeirra, kyns eða kynstofna. Sjúklingaþættir sem voru í samræmi við lyfjahvörf erlótíníbs voru heildarbilirúbín í sermi, AAG og núverandi reykingar. Aukin heildarþéttni bilirúbíns í sermi og AAG-þéttni tengdust minni úthreinsun erlótíníbs. Klínískt vægi þessa munar er óljóst. Þó voru reykingamenn með aukinn úthreinsunarhraða erlótíníbs. Þetta var staðfest í lyfjahvarfarannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem ekki reykja og heilbrigðum einstaklingum sem reykja sem fengu einn skammt til inntöku af erlótíníbi 150 mg. Rúmfraðilegt meðaltal C_{max} var 1056 ng/mL hjá þeim sem ekki reykja og 689 ng/mL hjá reykingarfólki. Hlutfall meðaltals hjá reykingarfólki á móti þeim sem ekki reykja var 65,2 % (95 % CI: 44,3 til 95,9; $p = 0,031$). Rúmfraðilegt meðaltal AUC_{0-inf} var 18726 ng•h/mL hjá þeim sem ekki reykja og 6718 ng•h/mL hjá reykingarfólki með hlutfall meðaltals 35,9 % (95 % CI: 23,7 til 54,3; $p < 0,0001$). Rúmfraðilegt meðaltal C_{24h} var 288 ng/mL hjá þeim sem ekki reykja og 34,8 ng/mL hjá reykingarfólki með hlutfall meðaltals 12,1 % (95 % CI: 4,82 til 30,2; $p = 0,0001$).

Í III. stigs lykilrannsókninni á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð var lágmarksþéttni erlótíníbs í plasma í jafnvægi hjá þeim sem reyktu 0,65 µg/ml ($n=16$) sem var um tvisvar sinnum minna en hjá fyrrverandi reykingafólki eða sjúklingum sem höfðu aldrei reykt (1,28 µg/ml, $n=108$). Þessum áhrifum fylgdi 24% aukning á sýnilegri erlótíníbúthreinsun í plasma. Í I. stigs rannsókn á stighækkandi skömmtum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og sem reyktu gáfu lyfjahvarfagreiningar í jafnvægi til kynna aukningu á útsetningu fyrir erlótíníbi sem var í

rétu hlutfalli við skammta þegar Tarceva skammtur var aukinn úr 150 mg í hámarks þolanlegan skammt sem nam 300 mg. Lágmarksplasmaþéttni í jafnvægi við 300 mg skammt í þessari rannsókn hjá fólki sem reyktu var 1,22 µg/ml (n=17).

Á grundvelli niðurstaðna úr lyfjahvarfarannsóknum á að ráðleggja þeim sem reykja að hætta reykingum á meðan Tarceva er tekið þar sem þéttni í plasma getur minnkað að öðrum kosti.

Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á rannsóknarþýði kom í ljós að ópíóíð eykur áhrif um u.þ.b. 11 %.

Önnur lyfjahvarfagreining á rannsóknarþýði var gerð og innihélt hún upplýsingar um erlótíníð frá 204 sjúklingum með krabbamein í brisi sem fengu erlótíníð auk gemcítabíns. Í þessari greiningu kom í ljós að meðbreytur þær sem höfðu áhrif á úthreinsun erlótíníðs hjá sjúklingum úr brisrannsókninni voru mjög svipaðar þeim sem sjá mátti í fyrri lyfjahvarfagreiningu þar sem erlótíníð var gefið sem einlyfjameðferð. Engin ný skýribreytu áhrif fundust. Samhliða gjöf gemcítabíns hafði engin áhrif á úthreinsun erlótíníðs úr plasma.

Engar sérhæfðar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi: Úthreinsun erlótíníðs á sér fyrst og fremst stað í lifur. Hjá sjúklingum með æxli og miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi 7-9) var rúmfræðilegt meðaltal AUC_{0-t} fyrir erlótíníð 27000 ng•klst./ml og C_{max} erlótíníðs 805 ng/ml miðað við 29300 ng•klst./ml og 1090 ng/ml hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi að meðtöldum sjúklingum með lifrarkrabbamein eða meinvörp í lifur. Þótt C_{max} hafi verið marktækt lægra hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi er munurinn ekki talinn hafa klínísk áhrif. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf erlótíníðs. Í lyfjahvarfagreiningu á rannsóknarþýði tengdist aukin heildarþéttni bilirúbíns í sermi minni úthreinsunarhraða erlótíníðs.

Skert nýrnastarfsemi: Erlótíníð og umbrotsefni þess skiljast ekki út um nýru í marktækum mæli þar sem minna en 9 % af stökum skammti skilst út í þvagi. Í lyfjahvarfagreiningu á rannsóknarþýði varð ekki vart við marktæk tengsl milli úthreinsunar erlótíníðs og kreatínínúthreinsunar, en ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif langvarandi skömmtunar sem vart varð við í a.m.k. einni dýrategund eða rannsókn voru áhrif á hornhimnu (rýrnun, sáramyndun), húð (hrörnun hárslíðurs og bólga, roði og hárlos), eggjastokka (rýrnun), lifur (lifrardrep), nýru (nýrnavörtudrep (renal papillary necrosis) og útvíkkun nýrnapipla) og meltingarveg (seinkun á magatæmingu og niðurgangur). Lækkun var á gildum rauðra blóðkorna og aukning á hvítum blóðkornum, einkum daufkyrningum. Meðferðartengd aukning var á ALT, AST og bilirúbíni. Þessar niðurstöður komu fram við skammtaáhrif sem voru töluvert neðan við þau áhrif sem hafa klíníska þýðingu.

Á grundvelli verkunarháttar getur erlótíníð verið vansköpunarvaldur. Upplýsingar úr prófunum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum og kaninum við skammta sem voru nærri hámarksskammti sem þolist og/eða skömmtum með eituráhrif á móðurdýrið sýndu eituráhrif á æxlun (eituráhrif á fósturvísa í rottum, uppsög fósturvísa og eituráhrif á fóstur í rottum) og þroska (minnkun á vexti afkvæma og lifun hjá rottum), en voru ekki vansköpunarvaldar og skertu ekki frjósemi. Þessar niðurstöður komu fram við útsetningu svipaðri og við klíníska notkun.

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum erlótíníðs á erfðaeefni sýndu neikvæðar niðurstöður. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Væg eituráhrif af ljósi á húð hjá rottum eftir útfjólubláa geislun komu fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósa einhýdrat
Sellulósi, örkristallaður (E460)
Natríumsterkju glýkólat Tegund A
Natríum laurílsúlfat
Magnesíum sterat (E470 b)

Töfluhúð:

Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)
Títaníum tvíoxíð (E171)
Makrógól
Hýprómellósi (E464)

Prentblek, grátt:

Shellac (E904)
Járnoxíð, gult (E172)
Járnoxíð, svart (E172)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC þynnupakkning innsiglið með álþynnu sem inniheldur 30 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/311/002/IS

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

19. september 2005

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. HEITI LYFS

Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Tarceva 150 mg

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af erlótíníbi (sem erlótíníb hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Hvítar eða gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar töflur og er 'Tarceva 150' og lógó prentað í brúnu á aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð:

Tarceva er ætlað sem einlyfja meðferð til viðhaldsmeðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, staðbundið eða með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, þegar veikindin eru í jafnvægi eftir 4 lotur af venjulegri krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum, sem var fyrsta val.

Tarceva er einnig ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, eftir að a.m.k. ein krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist.

Þegar Tarceva er ávísað á að hafa í huga þætti sem tengjast lengdri lifun.

Enginn ávinningur hvað varðar lifun eða önnur klínískt mikilvæg áhrif meðferðarinnar hafa komið fram hjá sjúklingum með EGFR - neikvæð æxli (sjá kafla 5.1).

Krabbamein í brisi:

Tarceva ásamt gemcítabíni er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með krabbamein í brisi með meinvörpum.

Þegar Tarceva er ávísað á að hafa í huga þætti sem tengjast lengri lifun (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Ekki var hægt að sýna fram á ávinning hvað varðar lifun hjá sjúklingum með staðbundinn, langt genginn sjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tarceva meðferð á að vera í umsjá sérfræðings með reynslu af notkun krabbameinslyfjameðferðar.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð:

Ráðlagður dagsskammtur af Tarceva er 150 mg tekin a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir neyslu matar.

Krabbamein í brisi:

Ráðlagður dagsskammtur af Tarceva er 100 mg tekin a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir neyslu matar, ásamt gemcítabíni (sjá ábendinguna krabbamein í brisi í samantekt á eiginleikum lyfsins (SPC) fyrir gemcítabín).

Hjá sjúklingum sem ekki fá útbrot á fyrstu 4 - 8 vikum meðferðar, á að endurmeta frekari meðferð með Tarceva (sjá kafla 5.1).

Ef aðlaga þarf skammt, á að minnka hann um 50 mg í einu (sjá kafla 4.4).

Tarceva er fánlegt í styrkleikunum 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Skammta getur þurft að aðlaga samhliða notkun lyfja sem umbrotna fyrir áhrif CYP3A4 og miðla (modulators) (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi: Brotthvarf erlótíníbs á sér stað með umbrotum í lifur og útskilnaði í galli. Þrátt fyrir að útsetning fyrir erlótíníbi hafi verið sambærileg hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi 7-9) og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar þegar Tarceva er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Íhuga skal að minnka skammta eða stöðva meðferð með Tarceva ef alvarlegar aukaverkanir koma fram. Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (AST/SGOT og ALT/SGPT > 5 x efri eðlileg mörk). Ekki á að ráðleggja notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi: Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínþéttni í sermi >1,5 sinnum eðlileg efri mörk). Á grundvelli lyfjahvarfaupplýsinga virðist ekki vera þörf á skammtaáðlögunum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er ekki ráðlögð.

Notkun hjá börnum: Öryggi og virkni erlótíníbs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum undir 18 ára aldri. Notkun Tarceva hjá börnum er ekki ráðlögð.

Reykingafólk: Sýnt hefur verið fram á að sígarettureykingar minnka útsetningu fyrir erlótíníbi um 50-60%. Hámarksskammtur Tarceva sem þoldist hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og reykja sígarettur var 300 mg. Verkun og öryggi til lengri tíma hefur ekki verið staðfest fyrir hærri skammta en ráðlagða upphafsskammta hjá sjúklingum sem halda áfram sígarettureykingum (sjá kafla 4.5 og 5.2). Því á að ráðleggja þeim sem reykja að hætta reykingum þar sem plasmáþéttni erlótíníbs minnkar hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir erlótíníbi eða einhverju hjálparefnanna.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Öflugir örvar CYP3A4 geta dregið úr virkni erlótíníbs, en öflugir hemlar CYP3A4 geta valdið auknum eituráhrifum. Forðast á samhliða meðferð með þess konar lyfjum (sjá kafla 4.5).

Ráðleggja á þeim sem reykja að hætta reykingum þar sem plasmáþéttni erlótíníbs minnkar hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja. Þessi minnkun er líkleg til að vera klínískt mikilvæg (sjá kafla 4.5).

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um tilfelli sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (ILD, interstitial lung disease), þar með talin dauðsföll, hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC, non-small cell lung cancer), krabbameini í brisi eða öðrum langt gengnum æxlum. Í lykilorðsýningu BR.21 á NSCLC var tíðni millivefslungnasjúkdóms (0,8 %) sú sama bæði hjá lyfleysu- og Tarceva hóp. Í rannsókninni á krabbameini í brisi þar sem einnig var gefið gemcítabín var tíðni tilfella sem líktust millivefslungnasjúkdómi 2,5 % hjá hópnum sem fékk Tarceva ásamt gemcítabíni á móti 0,4 % hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt gemcítabíni. Heildartíðni hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í öllum

rannsóknnum (að meðtöldum rannsóknum án samanburðar og rannsóknum með samhliða krabbameinslyfjameðferð) er um 0,6 % samanborið við 0,2 % hjá sjúklingum á lyfleysu. Sjúkdómsgreiningar sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum þar sem grunur lék á aukaverkunum sem líktust millivefslungnasjúkdómi tóku til lungnabólgu, geislalungnabólgu, ofnæmislungnabólgu, millivefslungnabólgu, millivefslungnasjúkdóms, djúpkvefstíflu (obliterative bronchiolitis), bandvefsmýndunar í lungum (pulmonary fibrosis), andnaðarheilkennis (ARDS, acute respiratory distress syndrome), lungnablöðrubólgu og lungnaiferðar. Einkenni fóru að koma í ljós frá nokkrum dögum upp í nokkra mánuði eftir að Tarceva meðferð hófst. Truflandi eða samverkandi þættir svo sem samhliða eða fyrri krabbameinslyfjameðferð, fyrri geislameðferð, undirliggjandi sjúkdómur í lungum, lungnasjúkdómur með meinvörpum eða lungnasýkingar voru algengir.

Hjá sjúklingum þar sem ný og/eða versnandi, óútskýrð lungnaeinkenni svo sem andnað, hósti og hiti koma skyndilega fram á að gera hlé á meðferð með Tarceva meðan verið er að greina hvað veldur. Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með erlotíníbi og gemcítabíni hvað varðar möguleikann á að fá eitrun sem líkist millivefslungnasjúkdómi. Ef millivefslungnasjúkdómur greinist, á að stöðva meðferð með Tarceva og hefja viðeigandi meðferð eftir því sem þurfa þykir (sjá kafla 4.8).

Niðurgangur hefur komið fram hjá um 50 % sjúklinga á Tarceva og miðlungi mikinn eða alvarlegan niðurgang á að meðhöndla með t.d. lóperamíði. Stundum getur þurft að minnka skammta. Í klínískum rannsóknum voru skammtar minnkaðir um 50 mg í senn. Minnkun skammta um 25 mg í senn hefur ekki verið rannsökuð. Ef um er að ræða alvarlegan eða viðvarandi niðurgang, ógleði, lystarleysi eða uppköst með þurrki, á að gera hlé á meðferð með Tarceva og gera viðeigandi ráðstafanir til að meðhöndla vökvatapið (sjá kafla 4.8). Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um kalíumskort í blóði og nýrnabilun (þar með talin dauðsföll). Sum tilvikin voru vegna alvarlegrar vessaþurrðar af völdum niðurgangs, uppkasta og/eða lystarleysis, en önnur tengdust ,samtímis krabbameinslyfjameðferð. Tilkynnt hefur verið um kalíumskort í blóði og nýrnabilun (þar með talin dauðsföll) vegna alvarlegrar vessaþurrðar í mjög sjaldgæfum tilfellum, aðallega hjá sjúklingum sem samtímis fá krabbameinslyfjameðferð. Við alvarleg eða þrálát tilfelli af niðurgangi, eða tilfelli sem leiða til vessaþurrðar, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti sem leiða til versunar (samtímis lyfjagjöf, einkenni eða sjúkdómar eða aðrar veikjandi aðstæður þar með talinn hár aldur) ætti að stöðva Tarceva meðferð og hefja viðeigandi ráðstafanir til að ná algjörlega upp vökva hjá sjúklingunum með vökvagjöf í æð. Að auki á að fylgjast með nýrnastarfsemi og blóðsöltum þar með talið kalíum hjá sjúklingum í hættu á vessaþurrð.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um lifrabilun (þar með talin dauðsföll) meðan á notkun Tarceva stóð. Samþætt þessu hefur m.a. verið fyrirbyggjandi lifrarsjúkdómur eða samhliða lyfjagjafir með eiturrárf á lifur. Hjá slíkum sjúklingum á því að íhuga lifrarpróf með jöfnu millibili. Stöðva á skömmtun Tarceva ef breytingar á lifrarstarfsemi eru alvarlegar (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun Tarceva hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar sem fá Tarceva eru í aukinni hættu á að fram komi rof í meltingarvegi, en sjaldan varð vart við slíkt. Sjúklingar sem fá samhliða lyf gegn æðamyndun, barkstera, bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) og/eða krabbameinslyfjameðferð með taxansamböndum eða sem eru með fyrri sögu um sáramyndun í maga eða sarpbólgu eru í aukinni hættu. Stöðva á notkun Tarceva til frambúðar ef fram kemur rof í meltingarvegi hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um húðkvilla með bólum, blöðrum og skinnflagnungi, að meðtöldum örsjaldgæfum tilvikum sem benda til Stevens-Johnson heilkennis/húðdreps, sem var stundum lífshættulegt (sjá kafla 4.8). Meðferð með Tarceva á að rjúfa eða stöðva ef fram koma alvarlegir kvillar með bólum, blöðrum eða skinnflagnungi hjá sjúklingi.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um rof eða sár á hornhimnu meðan á notkun Tarceva stóð. Vart hefur orðið við aðra augnkvilla, að meðtöldum óeðlilegum vexti augnhára, glæru- og tárurþurrki (keratoconjunctivitis sicca) eða hornhimnubólgu við meðferð með Tarceva, og eru þeir einnig áhættuþættir fyrir rofi/sári á hornhimnu. Meðferð með Tarceva á að rjúfa eða stöðva ef fram koma bráðir eða versnandi augnkvillar, svo sem augnverkur, hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Töflurnar innihalda laktósa og þær á ekki að gefa sjúklingum með mjög sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, skort á Lapp laktasa eða glúkósa-galaktósa vanfrásog.

Erlótíníð hefur minni leysni við pH yfir 5. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegar, eins og prótónpumpuheimlar, H₂ viðtakablokkar og sýrubindandi lyf, geta breytt leysni erlótíníðs og þannig aðgengi þess. Aukning á skammti Tarceva þegar það er gefið með slíkum lyfjum er ekki líkleg til að bæta upp þessa minnkun á aðgengi. Forðast á samsetningu erlótíníðs og prótónpumpuheimla. Áhrif samtímis gjafar erlótíníðs með H₂ viðtakablokkum og sýrubindandi lyfjum eru óþekkt; þó er líklegt að aðgengi sé skert. Því á að forðast samtímis gjöf þessarra samsetninga (sjá kafla 4.5). Ef notkun sýrubindandi lyfja er talin nauðsynleg meðan á meðferð með Tarceva stendur, á að taka þau að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 2 klst. eftir daglegan skammt af Tarceva.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Erlótíníð er öflugur hemill á CYP1A1 og miðlungs hemill á CYP3A4 og CYP2C8 og enn fremur sterkur hemill á glúkúróneringu fyrir tilstilli UGT1A1 *in vitro*. Ekki er vitað um lífeðlisfræðilegt gildi sterkrar hömlunar á CYP1A1 þar sem CYP1A1 hefur mjög takmarkaða tjáningu í vefjum manna.

Þegar erlótíníð var gefið samtímis með cíprófloxacín, miðlungs CYP1A2 hemill, jókst flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] fyrir erlótíníð marktækt um 39%, á meðan ekki kom fram marktæk breyting á C_{max}. Á svipaðan hátt jókst AUC um 60% og C_{max} um 48% fyrir virka umbrotsefnið. Klínísk þýðing þessarar aukningar hefur ekki verið staðfest. Gæta skal varúðar þegar cíprófloxacín eða öflugir CYP1A2 hemlar (t.d. flúvoxamín) er gefið með erlótíníð. Ef aukaverkanir tengdar erlótíníð koma fram, má minnka skammta erlótíníðs.

Formeðferð með eða samhliða gjöf Tarceva breytti ekki úthreinsun dæmigerðu CYP3A4 ensímhvarfennanna, mídazoláms og erýtrómýcíns, en virtist draga úr aðgengi mídazoláms til inntöku um allt að 24%. Í annarri klínískri rannsókn var sýnt fram á að erlótíníð hafði ekki áhrif á lyfjahvörf CYP3A4/2C8 ensímhvarfennisins paclitaxels við samhliða gjöf. Marktækar milliverkanir við úthreinsun annarra CYP3A4 ensímhvarfenna eru því ólíklegar.

Hömlunin á glúkúróneringu getur valdið milliverkunum við lyf sem sem umbrotna fyrir áhrif UGT1A1 og úthreinsuð eftir þeirri leið eingöngu. Sjúklingar með lág tjáningargildi UGT1A1 eða arfgengar raskanir á glúkúróneringu (t.d. Gilberts sjúkdóm) geta verið með hækkaða þéttni bilirúbíns í sermi og verður að meðhöndla þá með varúð.

Erlótíníð umbrotnar í lifur fyrir tilstilli lifrarcytókróma hjá mönnum, einkum CYP3A4 og í minna mæli CYP1A2. Umbrot utan lifrar fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum, CYP1A1 í lungum og CYP1B1 í æxlisvef leggja einnig hugsanlega sitt af mörkum til úthreinsunar erlótíníðs með umbrotum. Hugsanlegar milliverkanir geta átt sér stað við virk efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma eða eru hemlar eða örvar á þau.

Öflugir hemlar á CYP3A4 virkni draga úr umbrotum erlótíníðs og auka þéttni erlótíníðs í plasma. Í klínískri rannsókn olli samhliða notkun erlótíníðs með ketókónazóli (200 mg til inntöku tvisvar á dag í 5 daga), sem er öflugur CYP3A4 hemill, aukningu á áhrifum erlótíníðs (86 % af AUC og 69 % af C_{max}). Því á að gæta varúðar þegar erlótíníð er gefið með öflugum CYP3A4 hemli, t.d. azól sveppalyfjum (þ.e. ketókónazóli, ítrakónazóli, voríkónazóli), próteasahemlum, erýtrómýcín eða klarítrómýcín. Ef þess gerist þörf á að minnka skammt erlótíníðs, einkum ef vart verður við eituráhrif.

Öflugir örvar CYP3A4 virkni auka umbrot erlótíníðs og draga marktækt úr þéttni erlótíníðs í plasma. Í klínískri rannsókn olli samhliða gjöf erlótíníðs með rífampicín (600 mg til inntöku einu sinni á dag í 7 daga), sem er öflugur CYP3A4 örvi, 69 % lækun á miðgildi AUC fyrir erlótíníð. Samhliða gjöf rífampicíns og eins 450 mg skammts af Tarceva olli því að meðal AUC fyrir erlótíníð var 57,5 % af

Því sem það er eftir einn 150 mg skammt af Tarceva án rífampicín meðferðar. Því á að forðast samhliða gjöf Tarceva og CYP3A4 örva. Ef sjúklingar þurfa á samhliða meðferð með Tarceva og öflugum CYP3A4 örva eins og rífampicín að halda, á að íhuga að auka skammtinn í 300 mg undir góðu eftirliti með öryggi (að meðtalinni nýrna- og lifrarstarfsemi og blóðsöltum) og ef það þolist vel lengur en í 2 vikur má íhuga frekari aukningu í 450 mg undir góðu eftirliti með öryggi. Einnig getur dregið úr áhrifum með öðrum örvum, t.d. fenýtóíni, karbamazepíni, barbítúrötum eða Jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*). Gæta skal varúðar þegar þessi virku efni eru gefin ásamt erlótíníbi. Íhuga á aðra meðferðarkosti án öflugrar CYP3A4-örvandi virkni þar sem því verður við komið.

Tilkynnt hefur verið um hækkun á INR (International Normalized Ratio) og tilvik blæðinga, að meðtalinni blæðingu í meltingarvegi, í klínískum rannsóknum og tengdist það stundum samhliða gjöf warfaríns (sjá kafla 4.8) eða samhliða gjöf bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID). Fylgjast á reglulega með sjúklingum sem taka warfarín eða önnur segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður varðandi breytingar á prótombíntíma eða INR.

Niðurstöður úr lyfjahvarfa milliverkanarannsókn sýndu fram á 2,8 falda minnkun á AUC_{inf} , 1,5 falda minnkun á C_{max} og 9 falda minnkun á plasmáþéttni, eftir gjöf á Tarceva hjá reykingarfólki samanborið við þá sem ekki reykja (sjá kafla 5.2). Því á að hvetja sjúklinga sem enn reykja til að hætta því eins fljótt og mögulegt er áður en meðferð með Tarceva er hafin, þar sem plasmáþéttni erlótíníbs getur að öðrum kosti lækkað. Klínísk áhrif vegna minnkaðrar plasmáþéttni hafa ekki verið formlega metin en eru talin líkleg til að vera klínískt mikilvæg.

Erlótíníb er ensímhvarfefni fyrir P-glykópróteinið, flutningsprótein virka efnisins. Samtímis gjöf hemla P-glykópróteins, t.d. cíklósporín og verapamíl, getur leitt til breytinga á dreifingu og/eða breytinga á brotthvarfi erlótíníbs. Afleiðingar þessarar verkunar á t.d. eituráhrif á miðtaugakerfi hefur ekki verið staðfest. Gæta skal varúðar við slíkar aðstæður.

Erlótíníb hefur minni leysni við sýrustig yfir 5. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegar geta breytt leysni erlótíníbs og þannig aðgengi þess. Þegar erlótíníb var gefið samhliða ómeprazóli, sem er prótónpumpuhemill, minnkaði það flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] fyrir erlótíníb um 46% og hámarksþéttni (C_{max}) þess um 61%. Engin breyting varð á T_{max} eða helmingunartíma. Samhliða gjöf Tarceva og 300 mg af ranítídíni sem er H₂ viðtakablokki, lækkaði flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] um 33% og hámarksþéttni [C_{max}] um 54% fyrir erlótíníb. Aukning á skammti Tarceva þegar það er gefið með slíkum lyfjum er ekki líkleg til að bæta upp þessa minnkun á aðgengi. Hinsvegar þegar Tarceva var gefið á mismunandi tímum, 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir ranítídín 150 mg tvisvar á dag, lækkuðu flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] einungis um 15% og hámarksþéttni [C_{max}] einungis um 17% fyrir erlótíníb. Áhrif sýrubindandi lyfja á frásog erlótíníbs hefur ekki verið rannsakað, en frásog getur verið skert sem getur leitt til lægri þéttni í plasma. Í stuttu máli á því að forðast að gefa erlótíníb með prótónpumpuhemlum. Ef notkun sýrubindandi lyfja er talin nauðsynleg meðan á meðferð með Tarceva stendur, á að taka þau að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 2 klst. eftir daglegan skammt af Tarceva. Ef notkun ranítídíns kemur til álita, á að nota það á mismunandi tímum, þ.e. taka verður Tarceva a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir skammt af ranítídíni.

Í rannsókn af stigi Ib voru hvorki til staðar marktæk áhrif gemcítabíns á lyfjahvörf erlótíníbs né heldur marktæk áhrif erlótíníbs á lyfjahvörf gemcítabíns.

Erlótíníb eykur platínupéttni. Í klínískri rannsókn leiddi notkun erlótíníbs með carbóplatíni og paklítaxeli til aukningar á heildar AUC_{0-48} fyrir platínu um 10,6%. Þótt það sé tölfraðilega marktækt er þessi mismunur ekki talinn hafa klínískt vægi. Læknisfræðilega geta aðrir fylgipættir valdið því að áhrif carbóplatíns aukast, svo sem skert nýrnastarfsemi. Engin marktæk áhrif carbóplatíns eða paklítaxels komu fram á lyfjahvörf erlótíníbs.

Capecítabín getur aukið þéttni erlótíníbs. Þegar erlótíníb var gefið ásamt capecítabíni kom fram tölfraðilega marktæk aukning á AUC fyrir erlótíníb og aukning á C_{max} sem var á mörkunum borið saman við gildi sem sáust í annarri rannsókn þar sem erlótíníb var gefið sem einlyfja meðferð. Erlótíníb hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf capecítabíns.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á þunguðum konum sem nota erlótíníð. Dýrarannsóknir hafa sýnt einhverjar eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ráðleggja þarf konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær taka Tarceva. Nota á örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 vikur hið minnsta eftir að meðferð lýkur. Einungis á að halda meðferð áfram hjá þunguðum konum ef hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en áhættan fyrir fóstrið.

Ekki er vitað hvort erlótíníð skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á skaðlegum áhrifum fyrir ungbarnið á að ráða mæðrum frá brjóstgjöf meðan þær fá Tarceva.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla; erlótíníð tengist þó ekki skerðingu á andlegri getu.

4.8 Aukaverkanir

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Tarceva gefið sem eins lyfs meðferð):

Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (BR.21; Tarceva gefið sem annað val) voru útbrot (75 %) og niðurgangur (54 %) þær aukaverkanir af lyfinu sem oftast var tilkynnt um. Flestar voru af gráðu 1/2 hvað varðar alvarleika og viðráðanlegar án þess að gripið væri inn í. Gráðu 3/4 útbrot og niðurgangur komu fyrir hjá 9 % og 6 %, hvort um sig, hjá sjúklingum á Tarceva og afleiðingin varð sú að 1 % sjúklinga hætti þátttöku í rannsókninni. Minnka þurfti skammta hjá 6 % sjúklinga með útbrot og 1 % sjúklinga með niðurgang. Í rannsókn BR.21 komu útbrot fram að miðgildi eftir 8 daga og niðurgangur eftir 12 daga að miðgildi.

Yfirlitt lýsa útbrot sér sem væg eða miðlungi mikil útbrot með hörundsroða, nöbbum og graftarbólum sem geta komið fram eða versnað á húðsvæðum sem sól skín á. Ef sjúklingar eru í sól getur verið ráðlegt að nota hlífðarfatnað og/eða sólarvörn (t.d. með steinefnum).

Yfirlit yfir aukaverkanir samkvæmt stigagjöf National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) sem komu oftast fyrir (≥ 3 %) hjá sjúklingum á Tarceva en hjá lyfleysuhóp í lykilrannsókninni BR.21 og hjá a.m.k. 10 % sjúklinga í Tarceva hóp er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Mjög algengar aukaverkanir í rannsókn BR.21

NCI-CTC stig	Erlótíníð N=485			Lyfleysa N=242		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
Heildarfjöldi sjúklinga með einhverja aukaverkun	99	40	22	96	36	22
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i> Sýking*	24	4	0	15	2	0
<i>Efnaskipti og næring</i> Lystarleysi	52	8	1	38	5	<1
<i>Augu</i> Tárubólga						
Glæru- og táruburrkur	12	<1	0	2	<1	0
(Keratoconjunctivitis sicca)	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC stig	Erlótiníb N=485			Lyfleysa N=242		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>						
Andnauð	41	17	11	35	15	11
Hósti	33	4	0	29	2	0
<i>Meltingarfæri</i>						
Niðurgangur**	54	6	<1	18	<1	0
Ógleði	33	3	0	24	2	0
Uppköst	23	2	<1	19	2	0
Munnbólga	17	<1	0	3	0	0
Kviðverkir	11	2	<1	7	1	<1
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot***	75	8	<1	17	0	0
Kláði	13	<1	0	5	0	0
Húðþurrkur	12	0	0	4	0	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>						
Þreyta	52	14	4	45	16	4

* Alvarlegar sýkingar, með eða án dauðfyrmingafæðar, hafa tekið til lungnabólgu, blóðsýkingar og netjubólgu (cellulitis).

** Getur valdið vessaþurrð, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrotá heyrði þrymlabólguhúðbólga.

Í annarri tvíblindri, slembiraðaðri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, BO18192 (SATURN), var Tarceva gefið sem fyrsta val í viðhaldsmeðferð. Í SATURN tóku þátt 889 sjúklingar með langt gengið lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð, versnandi eða með meinvörpum, eftir hefðbundna, krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum sem fyrsta val. Ekki komu fram nein ný merki varðandi öryggi.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í rannsókn BO18192 voru útbrot og niðurgangur (49% og 20%, hvort um sig, af hvaða gráðu sem var). Flestar voru af gráðu 1/2 hvað varðar alvarleika og viðráðanlegar án þess að gripið væri inn í. Útbrot og niðurgangur af gráðu 3 komu fram hjá 6% og 2% sjúklinga, hvor aukaverkun um sig. Ekki varð vart við útbrot eða niðurgang af gráðu 4. Útbrot og niðurgangur leiddu til þess að hætta varð að nota Tarceva hjá 1% og <1% sjúklinga vegna hvors um sig. Þörf var á skammtabreytingum (meðferðarrofi eða skammtaminnkun) hjá 8,3% sjúklinga með útbrot og 3% sjúklinga með niðurgang.

Krabbamein í brisi (Tarceva gefið samhliða gemcítabíni):

Algengustu aukaverkanirnar í lykilrannsókninni PA.3 á sjúklingum með krabbamein í brisi sem fengu Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni voru þreyta, útbrot og niðurgangur. Hjá hópnum sem fékk Tarceva ásamt gemcítabíni var tilkynnt um útbrot og niðurgang af stigi 3/4, hvort um sig, hjá 5 % sjúklinga. Miðgildistími fram til þess að útbrot komu í ljós var 10 dagar og 15 dagar hvað varðar niðurgang. Hvort um sig, útbrot og niðurgangur, leiddu til skammtaminnkunar hjá 2 % sjúklinga og olli því að allt að 1 % sjúklinga sem fengu Tarceva ásamt gemcítabíni hættu þátttöku í rannsókninni.

Yfirlit yfir aukaverkanir samkvæmt stigagjöf National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) sem komu oftast fyrir (≥ 3 %) hjá sjúklingum á Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt gemcítabíni í lykilrannsókninni PA.3 og aukaverkanir sem koma fram hjá a.m.k. 10 % sjúklinga í hópnum sem fékk Tarceva 100 mg ásamt gemcítabíni er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Mjög algengar aukaverkanir í rannsókn PA.3 (100 mg rannsóknarþýði)

NCI-CTC stig	Erlótiníb N = 259			Lyfleysa N = 256		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
Heildarfjöldi sjúklinga með einhverja aukaverkun	99	48	22	97	48	16
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>						
Sýking*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Efnaskipti og næring</i>						
Þyngdartap	39	2	0	29	<1	0
<i>Gedræn vandamál</i>						
Þunglyndi	19	2	0	14	<1	0
<i>Taugakerfi</i>						
Höfuðverkur	15	<1	0	10	0	0
Taugakvilli	13	1	<1	10	<1	0
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>						
Hósti	16	0	0	11	0	0
<i>Meltingarfæri</i>						
Niðurgangur**	48	5	<1	36	2	0
Munnbólga	22	<1	0	12	0	0
Meltingartruflanir	17	<1	0	13	<1	0
Vindgangur	13	0	0	9	<1	0
<i>Húð og undirhúð</i>						
Útbrot***	69	5	0	30	1	0
Hárlos	14	0	0	11	0	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>						
Hiti	36	3	0	30	4	0
Þreyta	73	14	2	70	13	2
Kuldahrollur	12	0	0	9	0	0

* Alvarlegar sýkingar, með eða án daufkyrningafæðar, hafa tekið til lungnabólgu, blóðsýkingar og netjubólgu (cellulitis).

** Getur valdið vessaþurrð, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrotta heyrði þrymlabólguhúðbólga.

Aðrar athuganir:

Öryggismat á Tarceva byggist á upplýsingum frá fleiri en 1200 sjúklingum sem fengu a.m.k. einn 150 mg skammt af Tarceva einlyfja meðferð og fleiri en 300 sjúklingum sem fengu Tarceva 100 eða 150 mg ásamt gemcítabíni.

Eftirfarandi hugtök eru notuð til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: Mjög algengar (>1/10); algengar (>1/100, <1/10); sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100); mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) þar með talin einstök tilvik.

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Tarceva sem einlyfja gjöf og sjúklingum sem fengu Tarceva ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Mjög algengar aukaverkanir koma fram í töflum 1 og 2. Eftirfarandi er yfirlit yfir aukaverkanir í öðrum tíðniflokkum.

Meltingarfæri:

Algengar: Blæðing í meltingarfærum. Í klínískum rannsóknum hafa sumar tengst samhliða gjöf warfaríns (sjá kafla 4.5) og aðrar samhliða gjöf bólgueyðandi verkjalyfja.

Sjaldgæfar: Rof í meltingarvegi.

Húð og undirhúð:

Algengar: Skalli.

Algengar (í PA.3): Húðþurrkur.

Algengar: Naglgerðisbólga (paronychia).

Sjaldgæfar: Óeðlilega mikil hæring (hirsutism), breytingar á augnabrúnum og stökkar og lausar neglur.

Sjaldgæfar: Væg viðbrögð á húð svo sem oflitun húðar.

Koma örsjaldan fyrir: Tilvik sem benda til Stevens-Johnson heilkennis/húðdreps sem voru stundum lífshættuleg.

Lifur og gall:

Mjög algengar (í PA.3)

Algengar (í BR.21): Óeðlileg lifrarpróf (að meðtalinni hækkun á alanín amínótransferasa [ALT], aspartat amínótransferasa [AST], bilirúbíni). Þau voru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg, skammvinn eða tengd meinvörpum í lifur.

Mjög sjaldgæfar: Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um lifrabilun (þar með talin dauðsföll) meðan á notkun Tarceva stóð. Samþætt þessu hefur m.a. verið fyrirbyggjandi lifrarsjúkdómur eða samhliða lyfjagjafir með eitúráhrif á lifur (sjá kafla 4.4).

Augu:

Algengar: Hornhimnubólga.

Algengar: Tárubólga í rannsókn PA.3.

Sjaldgæfar: Breytingar á augnhárum (að meðtöldum inngrónum augnhárum, óeðlilega miklum vexti og þykkun augnhára).

Koma örsjaldan fyrir: Sár og rof á hornhimnu.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Algengar: Blóðnasir.

Sjaldgæfar: Alvarlegur millivefslungnasjúkdómur (ILD, interstitial lung disease), þar með talin dauðsföll, hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) eða öðrum langt gengnum æxlum (sjá kafla 4.4).

4.9 Ofskömmun

Heilbrigðir einstaklingar hafa þolað staka skammta af Tarceva til inntöku sem nema allt að 1000 mg af erlótíníbi og krabbameinssjúklingar allt að 1600 mg. Heilbrigðir einstaklingar þoldu illa endurtekna 200 mg skammta tvisvar á dag eftir einungis nokkurra daga skömmun. Á grundvelli upplýsinga úr þessum rannsóknum geta komið fram alvarlegar aukaverkanir svo sem niðurgangur, útbrot og hugsanleg hækkun á lifraramínótransferasa við skammta yfir ráðlögðum skammti. Við grun um ofskömmun, á að gera hlé á meðferð með Tarceva og hefja meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XE03

Erlótíníð er húðþekjuvaxtarþáttaviðtaki/manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaki af gerð 1 (EGFR einnig þekkt sem HER1) týrósíknínasahemill. Erlótíníð er öflugur hemill á fosfórun innan frumna á EGFR. EGFR eru tjáðir á frumuyfirborði jafnt eðlilegra frumna sem krabbameinsfrumna. Í líkönum sem ekki eru klínísk veldur hömlun á EGFR fosfótýrósíni frumustöðnun og/eða dauða.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (Tarceva gefið sem eins lyfs meðferð):

Viðhaldsmeðferð eftir fyrsta vals krabbameinslyfjameðferð:

Sýnt var fram á virkni og öryggi Tarceva sem viðhaldsmeðferð eftir fyrsta vals krabbameinslyfjameðferð á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu (BO18192, SATURN). Rannsóknin var gerð hjá 889 sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og ekki af smáfrumugerð, sem höfðu ekki sýnt framrás sjúkdóms eftir 4 lotur af tvílyfja krabbameinsmeðferð með platínusamböndum. Sjúklingar voru valdir af handahófi í hlutfallinu 1:1 til að fá Tarceva 150 mg eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag þar til versunar sjúkdóms varð vart. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival) hjá öllum sjúklingum og sjúklingum með EGFR-jákvætt æxli skv. IHC. Lýðfræðileg og sjúkdómstengd grunneinkenni sjúklinga voru svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Sjúklingar með ECOG PS>1, verulegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm samhliða voru ekki hafðir með í rannsókninni.

- Niðurstöður fyrir þýði meðferðaráætlunar (ITT):

Í frumgreiningu á lifun án versunar sjúkdóms hjá öllum sjúklingum (n=889) var sýnt fram á að áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms var 0,71 (95% CI, 0,62 til 0,82; p<0,0001) hjá hópnum sem fékk Tarceva samanborið við lyfleysuhópinn. Meðallifun án versunar sjúkdóms var 22,4 vikur hjá hópnum sem fékk Tarceva samanborið við 16,0 vikur hjá lyfleysuhópnum. Niðurstöður varðandi lifun án versunar sjúkdóms voru staðfestar með óháðu mati á tölvusneiðmyndum. Gögn um lífsgæði sýndu ekki neikvæð áhrif erlótíníbs samanborið við lyfleysu.

Áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms var 0,69 (95% CI, 0,58 til 0,82; p < 0,0001) í hinum aðal rannsóknarhópnum (coprimary patient population), sjúklingum með EGFR-jákvæð æxli skv. IHC (n=621). Meðallifun án versunar sjúkdóms var 22,8 vikur hjá Tarceva hópnum (á bilinu 0,1 til 78,9 vikur) samanborið við 16,2 vikur hjá lyfleysuhópnum (á bilinu 0,1 til 88,1 vikur). Hlutfall lifunar án versunar sjúkdóms eftir 6 mánuði var 27% í Tarceva hópnum og 16% lyfleysuhópnum.

Fyrir aukaendapunktinn heildarlifun var áhættuhlutfallið 0,81 (95% CI, 0,70 til 0,95; p=0,0088). Miðgildi heildarlifunar var 12,0 mánuðir hjá Tarceva hópnum en 11,0 mánuðir hjá lyfleysuhópnum.

Sjúklingar með EGFR virkjandi stökkbreytingar (n= 49) höfðu mestan ávinning af meðferð; áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms var 0,10 (95% CI, 0,04 til 0,25; p<0,0001). Hjá sjúklingum með eðlilega gerð EGFR í æxlum (n=388) var áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms 0,78 (95% CI, 0,63 til 0,96; p=0,0185) og áhættuhlutfall heildarlifunar var 0,77 (95% CI, 0,61 til 0,97; p=0,0243).

- Sjúklingar með sjúkdóm í jafnvægi eftir krabbameinslyfjameðferð:

Hjá sjúklingum með sjúkdóm í jafnvægi (n= 487) var áhættuhlutfall lifunar án versunar sjúkdóms 0,68 (95% CI, 0,56 til 0,83; p<0,0001; miðgildi var 12,1 vika í Tarceva hópnum og 11,3 vikur í lyfleysuhópnum) og áhættuhlutfall heildarlifunar 0,72 (95% CI, 0,59 til,0,89; p= 0,0019; miðgildi var 11,9 mánuðir í Tarceva hópnum og 9,6 mánuðir í lyfleysuhópnum).

Áhrif á heildarlifun voru könnuð hjá mismunandi undirhópum sjúklinga með sjúkdóm í jafnvægi sem fengu Tarceva. Enginn meiriháttar munur sást milli sjúklinga með flöguþekjukrabbamein (áhættuhlutfall var 0,67; 95% CI, 0,48-0,92) og sjúklinga með æxli sem ekki voru af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall var 0,76; 95% CI, 0,59-1,00), né milli sjúklinga með EGFR virkjandi stökkbreytingar (áhættuhlutfall var 0,48; 95% CI, 0,14-1,62) og sjúklinga án EGFR virkjandi stökkbreytinga (áhættuhlutfall var 0,65; 95% CI, 0,48-0,87).

Meðferð eftir að a.m.k. ein fyrri krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist:

Sýnt var fram á virkni og öryggi Tarceva sem annars/þriðja vals meðferðar í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (BR.21) hjá 731 sjúklingi með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og er ekki af smáfrumugerð, eftir að a.m.k. ein krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist. Sjúklingar voru valdir af handahófi í hlutfallinu 2:1 til að fá Tarceva 150 mg eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag. Endapunktur rannsóknarinnar voru heildarlifun, lifun án versunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival), svörunarhlutfall, tímalengd svörunar, tími fram að versnun einkenna sem tengdust lungnakrabbameini (hósti, andnað og verkur), og öryggi. Aðalendapunktur var lifun.

Meðferðarhóparnir tveir voru mjög svipaðir. Um tveir þriðjuhlutar sjúklinga voru karlar og hjá um einum þriðja var grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS, performance status) 2 og hjá 9 % var grunnlínu ECOG 3. Nítíu og þrjú prósent allra sjúklinga á Tarceva og 92 % allra sjúklinga á lyfleysu höfðu áður fengið meðferð sem innihélt platínium og 36 % og 37 % allra sjúklinga á hvoru um sig höfðu áður fengið meðferð með taxan.

Áhættuhlutfall fyrir dauða í Tarceva hópnum miðað við lyfleysuhópinn var 0,73 (95 % CI, 0,60 til 0,87) ($p = 0,001$). Hundradshluti sjúklinga á lífi eftir 12 mánuði var 31,2 % hjá Tarceva hópnum og 21,5 % hjá lyfleysuhópnum. Miðgildi heildarlifunar var 6,7 mánuðir hjá Tarceva hópnum (95 % CI, 5,5 til 7,8 mánuðir) samanborið við 4,7 mánuði hjá lyfleysuhópnum (95 % CI, 4,1 til 6,3 mánuðir).

Áhrif á heildarlifun voru rannsökuð hjá mismunandi undirhópum sjúklinga. Áhrif Tarceva á heildarlifun voru álíka mikil hjá sjúklingum með grunnlínu líkamsástand (ECOG) 2-3 (áhættuhlutfall = 0,77, CI 0,6-1,0) eða 0-1 (áhættuhlutfall = 0,73, 0,6-0,9), karlkyns (áhættuhlutfall = 0,76, CI 0,6-0,9) eða kvenkynssjúklingum (áhættuhlutfall = 0,80, CI 0,6-1,1), sjúklingum < 65 ára aldri (áhættuhlutfall = 0,75, CI 0,6-0,9) eða eldri sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,79, CI 0,6-1,0), sjúklingum með eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,76, CI 0,6-1,0) eða meira en eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,75, CI 0,6-1,0), hvítum (áhættuhlutfall = 0,79, CI 0,6-1,0) eða asískum sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,61, CI 0,4-1,0), sjúklingum með kirtlakrabbamein (áhættuhlutfall = 0,71, CI 0,6-0,9) eða flöguþekjukrabbamein (áhættuhlutfall = 0,67, CI 0,5-0,9), en ekki hjá sjúklingum með önnur vefjamein (áhættuhlutfall = 1,04, CI 0,7-1,5), sjúklingum með sjúkdóm á IV.stigi við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,92, CI 0,7-1,2) eða < IV.stig við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,65, CI 0,5-0,8). Sjúklingar sem höfðu aldrei reykt fengu mun meiri ávinning af erlótíníbi (áhættuhlutfall lifunar = 0,42, CI 0,28-0,64) borið saman við núverandi eða fyrrverandi reykingafólk (áhættuhlutfall = 0,87, CI 0,71-1,05).

Hjá þeim 45 % sjúklinga með þekkt EGFR-tjáningarástand var áhættuhlutfallið 0,68 (CI 0,49-0,94) fyrir sjúklinga með EGFR-jákvæð æxli og 0,93 (CI 0,63-1,36) fyrir sjúklinga með EGFR-neikvæð æxli (skilgreind samkvæmt IHC með EGFR pharmDx búnaði og EGFR-neikvæðni skilgreind sem innan við 10% litun æxlisfrumna). Hjá hinum 55 % sjúklinganna með óþekkt EGFR-tjáningar ástand var áhættuhlutfallið 0,77 (CI 0,61-0,98).

Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 9,7 vikur hjá Tarceva hópnum (95 % CI, 8,4 til 12,4 vikur) samanborið við 8,0 vikur hjá lyfleysuhóp (95 % CI, 7,9 til 8,1 vika).

Svörunarhlutfall það sem stefnt var að skv. RECIST í Tarceva hópnum var 8,9 % (95 % CI, 6,4 til 12,0). Fyrstu 330 sjúklingarnir voru miðlægt metnir (svörunarhlutfall 6,2 %); 401 sjúklingur voru metnir af rannsakanda (svörunarhlutfall 11,2 %).

Miðgildi þessa tíma sem svörun varir var 34,3 vikur, á bilinu 9,7 til 57,6+ vikur. Hlutfall þeirra sjúklinga þar sem full svörun, hlutasvörun eða sjúkdómur í jafnvægi kom fram var 44,0 % og 27,5 % hjá hvorum um sig, Tarceva og lyfleysuhópum ($p = 0,004$).

Einnig varð vart við lengingu lifunar með Tarceva hjá sjúklingum sem náðu ekki þeirri æxlissvörun sem stefnt var að (skv. RECIST). Til þessa benti áhættuhlutfall fyrir dauða sem nam 0,82 (95 % CI, 0,68 til 0,99) hjá þeim sjúklingum þar sem besta svörunin var sjúkdómur í jafnvægi eða versnandi sjúkdómur.

Tarceva leiddi til jákvæðra áhrifa á einkenni með því að lengja marktækt tímamann fram að versnun hósta, andnauðar og verkja miðað við lyfleysu.

Krabbamein í brisi (Tarceva gefið samhliða gemcítabíni í rannsókn PA.3):

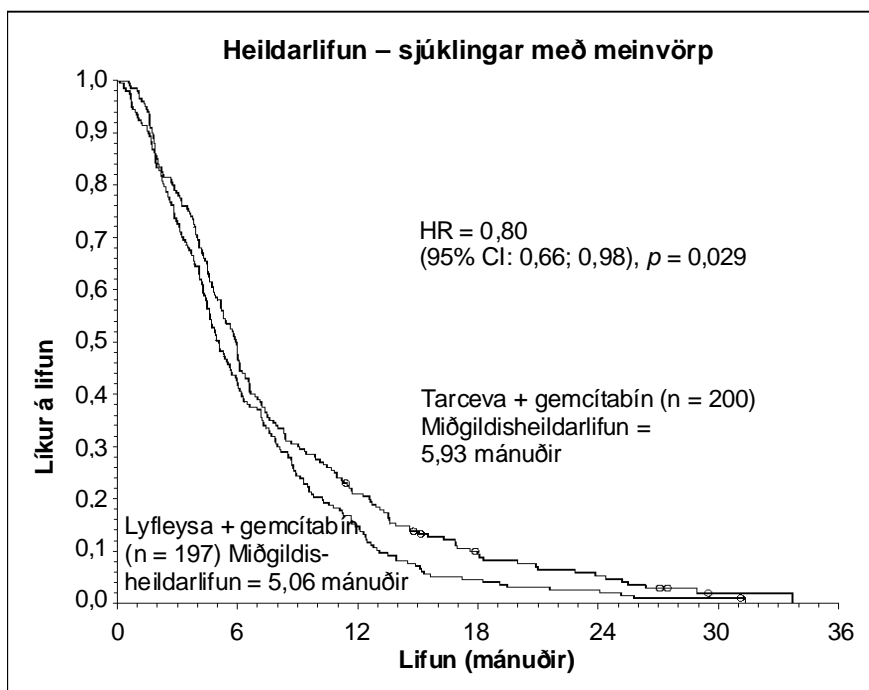
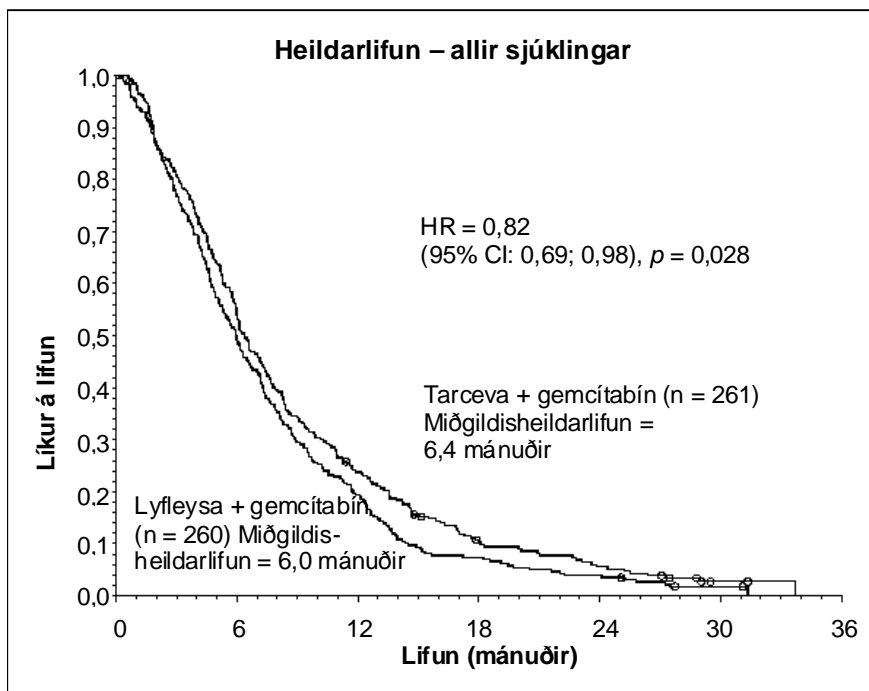
Öryggi og virkni Tarceva ásamt gemcítabíni sem fyrsta val við meðferð var metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið krabbamein í brisi sem ekki var hægt að nema burt eða var með meinvörpum. Sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá Tarceva eða lyfleysu einu sinni á dag í samfelldri meðferðaráætlun ásamt gemcítabíni í bláæð (1000 mg/m², Lota 1 - á degi 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 í 8 vikna lotu; Lota 2 og seinni lotur - á degi 1, 8 og 15 í 4 vikna lotu [samþykktur skammtur og áætlun fyrir krabbamein í brisi, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir gemcítabín]). Tarceva eða lyfleysa voru tekin inn daglega þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram komu óásættanleg eituráhrif. Aðalendapunktur var heildarlifun.

Lýðfræðileg og sjúkdómstengd grunneinkenni sjúklinga voru svipuð hjá meðferðarhópunum tveimur, 100 mg af Tarceva ásamt gemcítabíni eða lyfleysu ásamt gemcítabíni, nema hvað heldur hærra hlutfall kvenna var í erlotíníb/gemcítabín hópnum en í lyfleysu/gemcítabín hópnum:

Grunnlína	Tarceva	Lyfleysa
Konur	51%	44%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 0	31%	32%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 1	51%	51%
Grunnlínu ECOG líkamlegt ástand (PS) = 2	17%	17%
Sjúkdómur með meinvörpum við grunnlínu	77%	76%

Lifun var metin hjá sjúklingum sem átti að meðhöndla (ITT) á grundvelli gagna sem aflað var með eftirfylgni. Niðurstöður koma fram í eftirfarandi töflu (niðurstöður fyrir hópana sjúklingar með staðbundið, langt gengið krabbamein og sjúklingar með krabbamein með meinvörpum eru fengnar með rannsóknargreiningu á undirhópum).

Útkoma	Tarceva (mánuðir)	Lyfleysa (mánuðir)	Δ (mánuðir)	Öryggisbil Δ	Áhættuhlutfall (HR)	Öryggisbil HR	P-gildi
Heildarhópur							
Miðgildisheildarlifun	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Meðalheildarlifun	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Hópur með meinvörp							
Miðgildisheildarlifun	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Meðalheildarlifun	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Hópur með staðbundinn, langt genginn sjúkdóm							
Miðgildisheildarlifun	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Meðalheildarlifun	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Skv. post-hoc greiningu geta sjúklingar í ákjósanlegu klínísku ástandi við grunnlínu (ekki miklir verkir, mikil lífsgæði og gott líkamlegt ástand) haft meiri ávinning af Tarceva. Ávinningur er aðallega háður því að verkjastig sé lágt.

Skv. post-hoc greiningu voru sjúklingar á Tarceva sem fengu útbrot með lengri heildarlifun en þeir sem ekki fengu útbrot (miðgildisheildarlifun 7,2 mánuðir á móti 5 mánuðum, áhættuhlutfall: 0,61). 90% sjúklinga á Tarceva fengu útbrot á fyrstu 44 dögum. Miðgildistími fram að útbrotum var 10 dagar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög: Eftir gjöf til inntöku næst hámarksþéttni erlótíníbs í plasma eftir um 4 klukkustundir. Rannsókn á venjulegum, heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi í ljós áætlað heildaraðgengi sem nam 59 %. Matur getur aukið áhrifin eftir skammt til inntöku.

Dreifing: Erlótíníb er með sýnilegt meðaldreifingarrúmmál sem nemur 232 l og dreifist í æxlisvef hjá mönnum. Í rannsókn á 4 sjúklingum (3 með lungnakrabbamein, sem var ekki af smáfrumugerð [NSCLC] og 1 með krabbamein í barkakýli) sem fengu 150 mg skammta daglega af Tarceva til inntöku sýndu æxlissýni úr brottskurði á 9. degi meðferðar þéttni erlótíníbs í æxlinu sem var að meðaltali 1.185 ng/g vefjar. Þetta samsvaraði heildarmeðaltali upp á 63 % (á bilinu 5-161 %) af þeirri hámarksþéttni í plasma sem vart varð við í jafnvægi. Helstu virku umbrotsefnin voru til staðar í æxlinu í þéttni sem nam að meðaltali 160 ng/g vefjar, en það jafngilti heildarmeðaltali sem nam 113 % (á bilinu 88-130 %) af þeirri hámarksþéttni í plasma sem vart varð við í jafnvægi. Próteinbinding í plasma er um 95 %. Erlótíníb binst albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteini (AAG) í sermi.

Umbrot: Erlótíníb umbrotnar í lifur fyrir tilstilli lifrarcýtókróma í mönnum, einkum CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP1A2. Umbrot utan lifrar fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum, CYP1A1 í lungum og 1B1 í æxlisvef geta hugsanlega lagt sitt af mörkum til úthreinsunar erlótíníbs með umbrotum.

Greinst hafa þrjár aðalumbrotaleiðir: 1) O-metýlsneyðing annarrar hvorrar hliðarkeðju eða beggja og í kjölfarið oxun í karboxýlsýrur; 2) oxun á acetylénhlutanum og síðan vatnsrofi í arýl karboxýlsýruna og 3) arómatísk hýdroxýltenging fenýl-acetylénhlutans. Aðalumbrotsefni erlótíníbs, OSI-420 og OSI-413, sem myndast við O-metýlsneyðingu annarrar hvorrar hliðarkeðjunnar eru svipuð að styrkleika og erlótíníb í öðrum prófunum en klínískum *in vitro* og *in vivo* æxlislíkönunum. Þau eru til staðar í plasma í þéttni sem nemur <10 % erlótíníbs og sýna svipuð lyfjahvörf og erlótíníb.

Brotthvarf: Erlótíníb skilst einkum út sem umbrotsefni í saur (>90 %) og er brotthvarf um nýru ekki nema lítil hluti (um 9 %) af skammti til inntöku. Minna en 2 % af skammti til inntöku skilst út óbreytt. Lyfjahvarfagreiðing á rannsóknarþýði hjá 591 sjúklingi sem fengu einlyfja meðferð með Tarceva sýnir sýnilega meðalúthreinsun sem nemur 4,47 l/klst. með miðgildi helmingunartíma sem nemur 36,2 klukkustundum. Því er búist við að tíminn sem það tekur að ná plasmáþéttni í jafnvægi sé um 7-8 dagar.

Lyfjahvörf hjá einstökum sjúklingahópum:

Á grundvelli lyfjahvarfagreiðingar á rannsóknarþýði varð ekki vart við klínískt marktæk tengsl milli þeirrar sýnilegu úthreinsunar sem búist hafði verið við og aldurs sjúklinga, líkamsþyngdar þeirra, kyns eða kynstofna. Sjúklingaþættir sem voru í samræmi við lyfjahvörf erlótíníbs voru heildarbilirúbín í sermi, AAG og núverandi reykingar. Aukin heildarþéttni bilirúbíns í sermi og AAG-þéttni tengdust minni úthreinsun erlótíníbs. Klínískt vægi þessa munar er óljóst. Þó voru reykingamenn með aukinn úthreinsunarhraða erlótíníbs. Þetta var staðfest í lyfjahvarfarannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem ekki reykja og heilbrigðum einstaklingum sem reykja sem fengu einn skammt til inntöku af erlótíníbi 150 mg. Rúmfraðilegt meðaltal C_{max} var 1056 ng/mL hjá þeim sem ekki reykja og 689 ng/mL hjá reykingarfólki. Hlutfall meðaltals hjá reykingarfólki á móti þeim sem ekki reykja var 65,2 % (95 % CI: 44,3 til 95,9; $p = 0,031$). Rúmfraðilegt meðaltal AUC_{0-inf} var 18726 ng•h/mL hjá þeim sem ekki reykja og 6718 ng•h/mL hjá reykingarfólki með hlutfall meðaltals 35,9 % (95 % CI: 23,7 til 54,3; $p < 0,0001$). Rúmfraðilegt meðaltal C_{24h} var 288 ng/mL hjá þeim sem ekki reykja og 34,8 ng/mL hjá reykingarfólki með hlutfall meðaltals 12,1 % (95 % CI: 4,82 til 30,2; $p = 0,0001$).

Í III. stigs lykilrannsókninni á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð var lágmarksþéttni erlótíníbs í plasma í jafnvægi hjá þeim sem reyktu 0,65 µg/ml ($n=16$) sem var um tvisvar sinnum minna en hjá fyrrverandi reykingafólki eða sjúklingum sem höfðu aldrei reykt (1,28 µg/ml, $n=108$). Þessum áhrifum fylgdi 24% aukning á sýnilegri erlótíníbúthreinsun í plasma. Í I. stigs rannsókn á stighækkandi skömmtum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og sem reyktu gáfu lyfjahvarfagreiðingar í jafnvægi til kynna aukningu á útsetningu fyrir erlótíníbi sem var í

rétu hlutfalli við skammta þegar Tarceva skammtur var aukinn úr 150 mg í hámarks þolanlegan skammt sem nam 300 mg. Lágmarksplasmaþéttni í jafnvægi við 300 mg skammt í þessari rannsókn hjá fólki sem reyktu var 1,22 µg/ml (n=17).

Á grundvelli niðurstaðna úr lyfjahvarfarannsóknum á að ráðleggja þeim sem reykja að hætta reykingum á meðan Tarceva er tekið þar sem þéttni í plasma getur minnkað að öðrum kosti.

Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á rannsóknarþýði kom í ljós að óþjótíð eykur áhrif um u.þ.b. 11 %.

Önnur lyfjahvarfagreining á rannsóknarþýði var gerð og innihélt hún upplýsingar um erlótíníð frá 204 sjúklingum með krabbamein í brisi sem fengu erlótíníð auk gemcítabíns. Í þessari greiningu kom í ljós að meðbreytur þær sem höfðu áhrif á úthreinsun erlótíníðs hjá sjúklingum úr brisrannsókninni voru mjög svipaðar þeim sem sjá mátti í fyrri lyfjahvarfagreiningu þar sem erlótíníð var gefið sem einlyfjameðferð. Engin ný skýribreytu áhrif fundust. Samhliða gjöf gemcítabíns hafði engin áhrif á úthreinsun erlótíníðs úr plasma.

Engar sérhæfðar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi: Úthreinsun erlótíníðs á sér fyrst og fremst stað í lifur. Hjá sjúklingum með æxli og miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stigafjöldi 7-9) var rúmfræðilegt meðaltal AUC_{0-t} fyrir erlótíníð 27000 ng•klst./ml og C_{max} erlótíníðs 805 ng/ml miðað við 29300 ng•klst./ml og 1090 ng/ml hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi að meðtöldum sjúklingum með lifrarkrabbamein eða meinvörp í lifur. Þótt C_{max} hafi verið marktækt lægra hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi er munurinn ekki talinn hafa klínísk áhrif. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf erlótíníðs. Í lyfjahvarfagreiningu á rannsóknarþýði tengdist aukin heildarþéttni bilirúbíns í sermi minni úthreinsunarhraða erlótíníðs.

Skert nýrnastarfsemi: Erlótíníð og umbrotsefni þess skiljast ekki út um nýru í marktækum mæli þar sem minna en 9 % af stökum skammti skilst út í þvagi. Í lyfjahvarfagreiningu á rannsóknarþýði varð ekki vart við marktæk tengsl milli úthreinsunar erlótíníðs og kreatínínúthreinsunar, en ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif langvarandi skömmtunar sem vart varð við í a.m.k. einni dýrategund eða rannsókn voru áhrif á hornhimnu (rýrnun, sáramyndun), húð (hrörnun hárslíðurs og bólga, roði og hárlos), eggjastokka (rýrnun), lifur (lifrardrep), nýru (nýrnavörtudrep (renal papillary necrosis) og útvíkkun nýrnapipla) og meltingarveg (seinkun á magatæmingu og niðurgangur). Lækkun var á gildum rauðra blóðkorna og aukning á hvítum blóðkornum, einkum daufkyrningum. Meðferðartengd aukning var á ALT, AST og bilirúbíni. Þessar niðurstöður komu fram við skammtaáhrif sem voru töluvert neðan við þau áhrif sem hafa klíníska þýðingu.

Á grundvelli verkunarháttar getur erlótíníð verið vansköpunarvaldur. Upplýsingar úr prófunum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum og kaninum við skammta sem voru nærri hámarksskammti sem þolist og/eða skömmtum með eituráhrif á móðurdýrið sýndu eituráhrif á æxlun (eituráhrif á fósturvísu í rottum, uppsög fósturvísu og eituráhrif á fóstur í rottum) og þroska (minnkun á vexti afkvæma og lifun hjá rottum), en voru ekki vansköpunarvaldar og skertu ekki frjósemi. Þessar niðurstöður komu fram við útsetningu svipaðri og við klíníska notkun.

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum erlótíníðs á erfðaeefni sýndu neikvæðar niðurstöður. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Væg eituráhrif af ljósi á húð hjá rottum eftir útfjólubláa geislun komu fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósa einhýdrat
Sellulósi, örkristallaður (E460)
Natríumsterkju glýkólat Tegund A
Natríum laurílsúlfat
Magnesíum sterat (E470 b)

Töfluhúð:

Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)
Títaníum tvíoxíð (E171)
Makrógól
Hýprómellósi (E464)

Prentblek, gult:

Shellac (E904)
Járnoxíð, rautt (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC þynnupakkning innsiglið með álþynnu sem inniheldur 30 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/311/003/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

19. september 2005

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

• **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2)

• **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

• **ÖNNUR SKILYRÐI**

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að gera rannsóknir og vinna viðbótarverkefni tengd lyfjagát sem tilgreind eru í áætlun um lyfjagát, eins og fram kemur í útgáfu 1.1 af áætlun um áhættustjórnun sem lýst er í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP samþykkir.

Samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun, í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni EMEA.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af erlótíníði (sem erlótíníð hýdróklóríð).

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/05/311/001/IS

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tarceva 25 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Tarceva 25 mg filmhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótiníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af erlótiníði (sem erlótiníð hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/05/311/002/IS

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tarceva 100 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótiníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg af erlótíníði (sem erlótíníð hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/05/311/003/IS

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tarceva 150 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Tarceva 150 mg filmhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur
Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur
Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótíníð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Tarceva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Tarceva
3. Hvernig taka á Tarceva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tarceva
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM TARCEVA OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Tarceva er lyf til meðferðar við krabbameini með því að koma í veg fyrir virkni próteins sem kallast húðþekjuvaxtarþáttarviðtaki. Vitað er að prótein þetta kemur við sögu við vöxt og dreifingu krabbameinsfrumna.

Hægt er að ávísa þessu lyfi ef um er að ræða lungnakrabbamein á háu stigi, sem er ekki af smáfrumgerð. Því er annaðhvort ávísað ef sjúkdómur þinn er nánast óbreyttur eftir upphaflega krabbameinslyfjameðferð, eða ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki gagnast til að stöðva sjúkdóminn.

Einnig er hægt að ávísa þessu lyfi ásamt öðru meðferðarlyfi sem kallast gemcítabín ef um er að ræða krabbamein í brisi með meinvörpum.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA TARCEVA

Ekki má taka Tarceva

- ef þú ert með ofnæmi fyrir erlótíníði eða einhverju öðru innihaldsefni Tarceva.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Tarceva

- ef verið er að taka önnur lyf sem geta aukið eða minnkað magn erlótíníðs í blóðinu (t.d. sveppalyf svo sem ketókónazól, próteasahemlar, erýtrómýcín, klarítrómýcín, fenýtóín, karbamazepín, barbítúröt, rífampicín, cíprófloxacín, ómeprazól, ranítidín eða Jóhannesarjurt). Fyrir kemur að þessi lyf dragi úr virkni Tarceva eða auki aukaverkanir af því og læknirinn getur þurft að aðlaga meðferðina. Læknirinn forðast hugsanlega meðferð með þessum lyfjum meðan á meðferð með Tarceva stendur.
- ef tekin eru blóðþynningarlyf (svo sem warfarín eða aðrar kúmarínafleiður) þar sem Tarceva getur aukið blæðingarhættu og læknirinn þarf að viðhafa reglulegt eftirlit með blóðrannsóknnum. Sjá jafnframt aftar, “Taka annarra lyfja”.

Láta skal lækninn vita:

- ef skyndilega verður erfitt að anda í tengslum við hósta eða hita þar sem læknirinn getur þurft að meðhöndla með öðrum lyfjum og gera hlé á meðferðinni með Tarceva;
- ef niðurgangur er til staðar þar sem læknirinn getur þurft að meðhöndla með lyfi við niðurgangi (t.d. lóperamíði);
- strax ef til staðar er alvarlegur eða þrálátur niðurgangur, ógleði, lystarleysi eða uppköst þar sem læknirinn getur þurft að gera hlé á meðferðinni með Tarceva og meðferðar gæti verið þörf á sjúkrahúsi.
- ef þú ert með svæsinn kviðverk, alvarlega blóðrumyndun eða flögnun á húð eða bráða eða versnandi augnkvilla (t.d. augnverk). Verið getur að læknirinn þurfi að rjúfa eða stöðva meðferðina.

Sjá jafnframt 4. kafla, “Hugsanlegar aukaverkanir”.

Ekki er vitað hvort Tarceva hefur önnur áhrif ef lifrin eða nýrun starfa ekki eðlilega. Ekki er ráðlegt að meðhöndla með þessu lyfi ef um alvarlegan lifrarsjúkdóm eða nýrnasjúkdóm er að ræða.

Læknirinn þarf að gæta varúðar við meðhöndlun ef fyrir hendi er röskun á glúkúróneringu svo sem Gilberts heilkenni.

Þér er ráðlagt að hætta reykingum við meðferð með Tarceva þar sem reykingar geta dregið úr magni lyfsins í blóði.

Taka annarra lyfja

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef Tarceva er tekið með mat eða drykk

Ekki á að taka Tarceva með mat.

Börn og unglingar

Tarceva hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum undir 18 ára aldri. Meðferð með þessu lyfi er ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum.

Meðganga og brjóstgjöf

Forðast á þungun meðan á meðferð með Tarceva stendur. Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 vikur eftir töku síðustu töflunnar. Ef þungun verður meðan á meðferð með Tarceva stendur, á strax að láta lækninn vita, en hann ákveður hvort halda eigi meðferð áfram.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru tekin.

Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tarceva stendur.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið rannsakað hvort Tarceva kunni að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, en mjög ósennilegt er að meðferðin hafi áhrif á þá hæfni.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Tarceva

Tarceva inniheldur sykrum sem kallast laktósa einhýdrat. Ef læknirinn hefur sagt að óþol fyrir sumum sykrum sé til staðar, á að hafa samband við lækninn áður en Tarceva er tekið.

3. HVERNIG TAKA Á TARCEVA

Takið Tarceva alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Taka á töfluna að minnsta kosti einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir inntöku fæðu.

Venjulegur skammtur er ein tafla af Tarceva 150 mg á dag ef um er að ræða lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumgerð.

Venjulegur skammtur er ein tafla af Tarceva 100 mg á dag ef um er að ræða krabbamein í brisi með meinvörpum. Tarceva er gefið ásamt meðferð með gemcítabíni.

Læknirinn getur stillt skammtinn um 50 mg í senn. Fyrir mismunandi skammta er Tarceva fáanlegt í styrkleikunum 25 mg, 100 mg eða 150 mg.

Ef stærri skammtur af Tarceva en mælt er fyrir um er tekinn

Hafa skal tafarlaust samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Aukaverkanir geta ágerst og læknirinn kann að gera hlé á meðferðinni.

Ef gleymist að taka Tarceva

Hafa á samband við lækninn eða lyfjafræðing eins fljótt og hægt er ef einum eða fleiri skömmtum af Tarceva er sleppt.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Tarceva

Áríðandi er að taka Tarceva á hverjum degi meðan læknirinn ávísar lyfinu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Tarceva valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru útbrot og niðurgangur, en einnig kláði, húðþurrkur, hárlos, augnerting vegna tárubólgu/glæru- og tárubólgu, lystarleysi, þyngdartap, ógleði, uppköst, erting í munni, kviðverkir, meltingartruflanir, vindgangur, þreyta, hiti, kuldahrollur, öndunarerfiðleikar, hósti, sýking, höfuðverkur, breytt húðskyn eða dofi í útlimum, þunglyndi og óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum á lifrarstarfsemi. Í mjög sjaldgæfum tilvikum (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1000 sjúklingum) hefur lifrabilun komið fram. Ef blóðpróf sýna fram á alvarlegar breytingar á lifrarstarfsemi, gæti læknirinn þurft að stöðva meðferðina. Þrálátur og alvarlegur niðurgangur getur leitt til kalíumskorts í blóði og nýrnabilunar, sérstaklega ef þú ert á annarri krabbameinslyfjameðferð samtímis. Ef þú færð alvarlegri eða þrálátari niðurgang skaltu hafa samband við lækninn strax þar sem mögulegt er að þú þarfnist meðferðar á sjúkrahúsi.

Útbrot geta komið fram eða versnað á húðsvæðum sem sól skín á. Ef þú ert í sól getur verið ráðlegt að nota hlífðarfatnað og/eða sólarvörn (t.d. með steinefnum).

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru blæðing frá maga eða þörmum og blæðing úr nefi og augnerting vegna glærubólgu.

Hafa skal samband við lækninn eins fljótt og hægt er ef einhver framangreindra aukaverkana kemur fram. Stundum getur læknirinn þurft að minnka skammt Tarceva eða gera hlé á meðferðinni.

Sjaldgæf, alvarleg aukaverkun (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum) er mjög sjaldgæft form lungnaertingar sem kallast millivefslungnasjúkdómur (ILD, interstitial lung disease). Hann getur líka verið vegna versnunar sjúkdómsins sem fyrir er og getur hann stundum verið banvænn. Ef fram koma einkenni svo sem skyndilegir öndunarerfiðleikar í tengslum við hósta eða hita, **skal hafa tafarlaust samband við lækninn** þar sem um þennan sjúkdóm gæti verið að ræða. Verið getur að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina með Tarceva til frambúðar.

Vart hefur orðið við breytingar á hári og nöglum. Sjaldnast var um alvarleg tilvik að ræða. Um var að ræða bólguviðbrögð umhverfis nögl á fingri (algengt), aukinn vöxt líkams- og andlitshára eins og hjá karlmönnum (sjaldgæft), breytingar á augnhárum og augnabrúnum (sjaldgæft) og stökkar og lausar neglur (sjaldgæft).

Í sjaldgæfum tilvikum (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum) hefur orðið vart við rof í meltingarvegi. Láttu lækninn vita ef þú ert með svæsinn kviðverk. Láttu lækninn líka vita ef þú hefur áður verið með magasár eða sarþbólgu þar sem það getur aukið þessa hættu.

Örsjaldan hefur orðið vart við eftirfarandi aukaverkanir (hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum): Tilvik sáramyndunar eða rofs á hornhimnu, alvarleg blöðrumyndun eða flögnun á húð (bendir til Stevens-Johnson heilkennis).

Látið lækni eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á TARCEVA

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Tarceva eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnuspjaldi og öskju á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Tarceva

- **Virka efnið** í Tarceva er erlótíníð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg, 100 mg eða 150 mg af erlótíníði (sem erlótíníð hýdróklóríð) eftir styrkleika.
- **Önnur innihaldsefni** eru:
Töflukjarni: Laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkju glýkólat tegund A, natríum laurilsúlfat, magnesíum sterat.
Töfluhúð: Hýprómellósi, hýdroxýprópýl sellulósi, títantvíoxíð, makrógól.
Prentblek:
Tarceva 25 mg: Shellac, gult járnoxíð
Tarceva 100 mg: Shellac, gult járnoxíð, svart járnoxíð, títantvíoxíð
Tarceva 150 mg: Shellac, rautt járnoxíð

Útlit Tarceva og pakkningastærðir

Tarceva 25 mg fæst sem hvít eða gulleit, kringlótt, filmuhúðuð tafla með 'Tarceva 25' og firmamerki áletruðu í brúngulu á annarri hliðinni og er fánlegt í pakkningum með 30 töflum.

Tarceva 100 mg fæst sem hvít eða gulleit, kringlótt, filmuhúðuð tafla með 'Tarceva 100' og firmamerki áletruðu í gráu á annarri hliðinni og er fánlegt í pakkningum með 30 töflum.

Tarceva 150 mg fæst sem hvít eða gulleit, kringlótt, filmuhúðuð tafla með 'Tarceva 150' og firmamerki áletruðu í brúnu á annarri hliðinni og er fánlegt í pakkningum með 30 töflum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

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 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur { MM/ÁÁÁÁ }.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.