

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tarceva 25 mg

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer: se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Hvite til gulaktige, runde, bikonvekse tabletter påtrykt 'Tarceva 25' og logo i gulbrunt på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):

Tarceva er indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med stabil sykdom etter 4 sykler med standard platinbasert førstelinje kjemoterapi.

Tarceva er også indisert for behandling av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter minst et tidligere mislykket kjemoterapiregime.

Når Tarceva forskrives, bør det tas hensyn til faktorer forbundet med forlenget overlevelse.

Det er ikke dokumentert overlevelsesgevinster eller andre klinisk relevante effekter av behandlingen hos pasienter med EGFR-negative tumorer (se pkt 5.1).

Pankreascancer:

Tarceva i kombinasjon med gemcitabine er indisert for behandling av pasienter med metastatisk pankreascancer.

Når Tarceva skal forskrives, bør faktorer som forbindes med forlenget overlevelse tas med i vurderingen (se pkt 4.2 og 5.1).

Det er ikke vist økt overlevelse for pasienter med lokalt fremskreden sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tarceva skal overvåkes av lege med erfaring med anticancer behandling.

Ikke-småcellet lungekreft:

Anbefalt daglig dose Tarceva er 150 mg som tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat.

Pankreascancer:

Anbefalt daglig dose Tarceva er 100 mg som tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat, i kombinasjon med gemcitabin (se preparatomtalen for gemcitabin under indikasjonen pankreascancer).

Hos pasienter som ikke får utslett i løpet av de første 4-8 ukene av behandlingen, bør videre behandling med Tarceva revurderes (se pkt 5.1).

Når dosejustering er nødvendig, reduseres dosen i trinn på 50 mg (se punkt 4.4).

Tarceva er tilgjengelig i styrkene 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Samtidig bruk av CYP3A4-substrater og -modulatorer kan medføre behov for dosejustering (se punkt 4.5).

Redusert leverfunksjon: Erlotinib elimineres ved levermetabolisme og galleekskresjon. Selv om erlotinib eksponering var lik hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh skår 7-9) sammenlignet med pasienter med adekvat leverfunksjon, bør forsiktighet utvises ved administrering av Tarceva til pasienter med redusert leverfunksjon. Dosereduksjon eller seponering av Tarceva bør vurderes hvis alvorlige bivirkninger oppstår. Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (ASAT og ALAT $\geq 5 \times$ ULN). Tarceva anbefales ikke gitt til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se punkt 5.2.)

Redusert nyrefunksjon: Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon (serumkreatininkonsentrasjon $>1,5$ ganger øvre normalgrense). Basert på farmakokinetiske data er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild eller moderat redusert nyrefunksjon (se punkt 5.2). Bruk av Tarceva hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon anbefales ikke.

Barn: Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år. Tarceva anbefales ikke brukt til barn.

Røykere: Det er vist at sigarettøyking reduserer eksponering av erlotinib med 50-60%. Maksimal tolerert dose av Tarceva var 300 mg hos NSCLC-pasienter som røyker sigaretter. Effekt og langtidssikkerhet av en dose høyere enn anbefalt startdose hos pasienter som fortsetter å røyke sigaretter er ikke etablert (se pkt 4.5 og 5.2). Røykere bør derfor rådes til å slutte å røyke, da plasmakonsentrasjonen av erlotinib er redusert hos røykere sammenlignet med ikke-røykere.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig hypersensitivitet overfor erlotinib eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potente indukere av CYP3A4 kan redusere effekten av erlotinib, mens potente inhibitorer av CYP3A4 kan gi økt toksisitet. Samtidig behandling med slike legemidler bør unngås (se punkt 4.5).

Røykere bør rådes til å slutte å røyke, da plasmakonsentrasjonen av erlotinib hos røykere er redusert sammenlignet med ikke-røykere. Graden av reduksjon er sannsynligvis klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD) lignende tilfeller, inkludert dødsfall, har vært rapportert som en sjelden bivirkning hos pasienter som har fått Tarceva for behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), pankreascancer eller andre avanserte solide tumorer. I den pivotale studien BR.21 ved NSCLC var forekomsten av ILD-lignende tilfeller (0,8 %) den samme i placebo- som i Tarceva-gruppen. I pankreascancerstudien i kombinasjon med gemcitabin, var insidensen av ILD-lignende hendelser 2,5 % i Tarceva pluss gemcitabin-gruppen versus 0,4 % i gruppen behandlet med placebo pluss gemcitabin. Total forekomst hos pasienter behandlet med Tarceva i alle studier (herunder ukontrollerte studier og studier med samtidig kjemoterapi) er ca. 0,6 % mot 0,2 % hos pasienter som fikk placebo. Rapporterte diagnoser hos pasienter med mistanke om ILD-lignende hendelser inkluderer pneumonitt, strålingspneumonitt, hypersensitivitetspneumonitt, interstitiell pneumoni, inerstiell lungesykdom, oblitererende bronkiolitt, lungefibrose, akutt respiratorisk stress-syndrom (ARDS), alveolitt og lungeinfiltrasjon. Symptomene startet fra noen få dager til flere måneder etter initiering av Tarceva terapi. Forstyrrende eller medvirkende faktorer, som samtidig eller tidligere kjemoterapi, gjennomført strålebehandling, pre-eksisterende parenkymatøs lungesykdom, metastatisk lungesykdom eller lungeinfeksjoner, forekom ofte.

Hos pasienter som akutt utvikler nye og/eller progressive lungesyntomer uten påvist årsak, som dyspné, hoste og feber, bør behandlingen med Tarceva avbrytes i påvente av diagnostisk utredning. Pasienter som behandles samtidig med erlotinib og gemcitabin bør monitoreres nøye med tanke på utvikling av ILD-lignende toksisitet. Hvis ILD diagnostiseres, bør Tarceva seponeres og egnet behandling påbegynnes (se punkt 4.8).

Diaré har oppstått hos ca. 50 % av pasientene som har fått Tarceva. Moderat eller alvorlig diaré bør behandles med feks. loperamid. I noen tilfeller kan det bli nødvendig med dosereduksjon. I de kliniske studiene ble dosene redusert med 50 mg om gangen. Dosereduksjoner med trinn på 25 mg er ikke undersøkt. Ved alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, anoreksi eller oppkast assosiert med dehydrering, bør behandling med Tarceva avbrytes og egnede tiltak igangsettes for behandling av dehydrering (se punkt 4.8). Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av hypokalemi og nyresvikt (inkludert dødsfall). Noen tilfeller oppsto som følge av dehydrering på grunn av diaré, oppkast og/eller anoreksi, mens andre forekom ved samtidig kjemoterapi som medvirkende årsak. Ved alvorlig eller vedvarende diaré eller andre forhold som medfører dehydrering, spesielt i pasientgrupper med utløsende risikofaktorer (samtidig medisiner, symptomer eller sykdommer eller andre predisponerende faktorer inkludert høy alder), bør Tarceva-behandlingen avbrytes og intensiv understøttende behandling iverksettes for å rehydrere pasientene intravenøst. I tillegg bør nyrefunksjon og serumelektrolytter, inkludert kalium, monitoreres hos pasienter med risiko for dehydrering.

Sjeldne tilfeller av leversvikt (inkludert dødsfall) har vært rapportert ved bruk av Tarceva. Medvirkende årsaker inkluderer tidligere leversvikt eller samtidig levertoksisk medisiner. Hos slike pasienter skal derfor regelmessige leverfunksjonstester vurderes. Tarceva doseringen bør avbrytes hvis endringer i leverfunksjonen er alvorlige (se pkt 4.8). Tarceva anbefales ikke gitt til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

Pasienter som behandles med Tarceva har en økt risiko for gastrointestinale perforasjoner, noe som er observert i sjeldne tilfeller. Pasienter som får samtidig behandling med anti-angiogene midler, kortikosteroider, NSAIDs og/eller taxan-basert kjemoterapi eller som har magesår eller divertikulær sykdom i anamnesen, har økt risiko. Tarceva skal seponeres hos pasienter som utvikler gastrointestinale perforasjoner (se pkt 4.8).

Bulløse, blemmete og flassende hudtilstander er rapportert, inkludert veldig sjeldne tilfeller av antatt Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller var dødelige (se pkt 4.8). Behandling med Tarceva skal seponeres hos pasienter som utvikler alvorlige bulløse, blemmete eller flassende hudtilstander.

Veldig sjeldne tilfeller av korneal perforasjon eller ulcerasjon er blitt rapportert ved bruk av Tarceva. Andre øyesykdommer som unormal vekst av øyevipper, keratokonjunktivitt sicca eller keratitt har vært observert ved behandling med Tarceva og kan være potensielle risikofaktorer for korneal perforasjon eller ulcerasjon. Behandling med Tarceva skal seponeres hvis pasienten opplever akutt/forverring av øyelidelser, som for eksempel øyesmerter (se pkt 4.8).

Tablettene inneholder laktose og bør ikke gis til pasienter med sjelden arvelig galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon.

Erlotinib karakteriseres ved redusert løselighet ved pH over 5. Legemidler som endrer pH i øvre del av gastrointestinaltraktus, som protonpumpehemmere, H₂-antagonister og antacida, kan endre løseligheten av erlotinib og dermed biotilgjengeligheten. En økning av Tarceva-dosen ved kombinasjon med slike legemidler, vil sannsynligvis ikke kompensere for redusert eksponering. Kombinasjon av erlotinib og protonpumpehemmere bør unngås. Effekten ved samtidig administrasjon av erlotinib og H₂-antagonister og antacida er ikke kjent, men en redusert biotilgjengelighet er sannsynlig. Disse kombinasjonene bør derfor unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av

syrenøytraliserende midler anses nødvendig ved behandling med Tarceva, bør de tas minst 4 timer før eller 2 timer etter den daglige dosen med Tarceva.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Erlotinib er en potent CYP1A1-inhibitor og en moderat CYP3A4- og CYP2C8-inhibitor, og dessuten en potent hemmer av UGT1A1-glukuronidering *in vitro*.

Den fysiologiske betydningen av den potente CYP1A1-hemmingen er ikke kjent da CYP1A1 har svært begrenset forekomst i menneskevev.

Da erlotinib ble administrert samtidig med ciprofloksacin, en moderat CYP1A2-hemmer, økte erlotinib eksponeringen (AUC) signifikant med 39 %, mens det ikke ble funnet noen signifikant endring i C_{max} . På lignende måte ble eksponeringen av den aktive metabolitten økt med ca 60 % og 48 %, for henholdsvis AUC og C_{max} . Klinisk relevans av denne økningen er ikke bestemt. Forsiktighet bør utvises når ciprofloksacin eller potente CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin) kombineres med erlotinib. Dersom det observeres bivirkninger relatert til erlotinib, kan erlotinib-dosen reduseres.

Pre-medisinering eller samtidig behandling med Tarceva endret ikke "clearance" for prototypiske CYP3A4 substrater, midazolam og erytromycin, men syntes å redusere oral biotilgjengelighet av midazolam med opptil 24 %. I en annen klinisk studie fant man at erlotinib ikke påvirket farmakokinetikken for CYP3A4-/2C8-substratet paklitaxel. Signifikante interaksjoner med "clearance" av andre CYP3A4 substrater er derfor usannsynlig.

Hemming av glukuronidering kan forårsake interaksjoner med legemidler som er substrater av UGT1A1 og bare skiller ut på den måten. Pasienter med lave nivåer av UGT1A1 eller genetiske glukuronideringsforstyrrelser (f.eks. Gilberts sykdom) kan få økte serumkonsentrasjoner av bilirubin og må behandles med forsiktighet.

Erlotinib metaboliseres i leveren av hepatiske cytokromer hos mennesker, særlig CYP3A4 og i noe mindre grad CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme ved CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunge og CYP1B1 i tumorvev kan også potensielt bidra til metabolsk clearance av erlotinib. Mulige interaksjoner kan oppstå med virkestoffer som blir metabolisert av, eller som hemmer eller induserer disse enzymene.

Potente CYP3A4-hemmere reduserer metabolismen av erlotinib, og gir derved økt plasmakonsentrasjon av erlotinib. I en klinisk studie resulterte samtidig bruk av erlotinib og den potente CYP3A4-inhibitoren ketokonazol (200 mg peroralt to ganger daglig i 5 dager) i en økning i eksponeringen av erlotinib (86 % av AUC og 69 % av C_{max}). Man må derfor utvise forsiktighet når erlotinib kombineres med en potent CYP3A4-inhibitor, som f.eks. azol-antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), proteasehemmere, erytromycin eller klaritromycin. Om nødvendig bør erlotinibdosen reduseres, spesielt hvis toksisitet observeres.

Potente CYP3A4-induserende legemidler øker erlotinib-metabolismen og reduserer plasmakonsentrasjonen av erlotinib. I en klinisk studie resulterte samtidig bruk av erlotinib og den potente CYP3A4-induseren rifampicin (600 mg én gang daglig i 7 dager), i en reduksjon av median erlotinib AUC på 69 %. Samtidig administrering av rifampicin og en enkeltdose 450 mg Tarceva resulterte i en gjennomsnittlig erlotinib eksponering (AUC) på 57,5 % av eksponeringen etter en enkeltdose 150 mg Tarceva uten samtidig rifampicin behandling. Samtidig administrering av Tarceva og CYP3A4 hemmere bør derfor unngås. Hos pasienter som trenger samtidig behandling med Tarceva og en potent CYP3A4 hemmer som rifampicin, bør en doseøkning til 300 mg vurderes hvis sikkerheten (inkludert nyre- og leverfunksjoner og serumelektrolytter) følges opp nøye, og hvis dette tolereres bra i mer enn 2 uker bør en ytterligere doseøkning til 450 mg med tett sikkerhetsoppfølging vurderes. Redusert eksponering kan også forekomme med andre induserende legemidler, f.eks. fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesurt (*hypericum perforatum*). Forsiktighet bør utvises når disse virkestoffene kombineres med erlotinib. Alternativ behandling uten potente CYP3A4-induserende legemidler bør om mulig vurderes.

Økning av ”International Normalized Ratio” (INR) og antall blødningstilfeller, herunder gastrointestinal blødning, har vært rapportert i kliniske studier, noen assosiert med samtidig inntak av warfarin (se punkt 4.8) eller med samtidig inntak av NSAIDs. Pasienter som får warfarin eller andre kumarinderiverte antikoagulantia, bør overvåkes regelmessig med hensyn på endringer i protrombintid eller INR.

Resultater fra en farmakokinetisk interaksjonsstudie hos røykere og ikke-røykere viste at røyking førte til signifikante reduksjoner i AUC_{inf} , C_{max} og plasmakonsentrasjon etter 24 timer (henholdsvis 2,8-, 1,5- og 9-ganger) (se pkt. 5.2). Pasienter som fremdeles røyker, skal derfor oppfordres til å slutte så fort som mulig før behandling med Tarceva igangsettes, da plasmakonsentrasjonen ellers kan reduseres. Den kliniske effekten av redusert eksponering er ikke formelt undersøkt men er sansynligvis klinisk relevant.

Erlotinib er substrat for P-glykoprotein. Samtidig administrering av Pgp-inhibitorer som cyklosporin og verapamil, kan føre til endret distribusjon og/eller endret eliminasjon av erlotinib. Konsekvensene av denne interaksjonen for eksempelvis CNS-toksisitet er ikke klarlagt. Forsiktighet bør utvises i slike situasjoner.

Erlotinib karakteriseres ved redusert løselighet ved pH over 5. Legemidler som endrer pH i øvre del av gastrointestinaltraktus kan derfor endre løseligheten av erlotinib og dermed biotilgjengeligheten. Samtidig administrering av erlotinib og omeprazol, en protonpumpe hemmer (PPI), reduserte eksponeringen (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for erlotinib med henholdsvis 46% og 61%. Det var ingen endring i T_{max} eller halveringstid. Samtidig administrering av Tarceva og 300 mg ranitidin, en H₂-reseptorantagonist, reduserte eksponeringen av erlotinib (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med henholdsvis 33 % og 54 %. En økning av Tarceva-dosen ved kombinasjon med slike legemidler vil sannsynligvis ikke kompensere for redusert eksponering. Når Tarceva ble dosert 2 timer før eller 10 timer etter ranitidin 150 mg to ganger daglig, ble imidlertid erlotinib eksponeringen (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) kun redusert med henholdsvis 15 % og 17 %. Effekten av syrenøytraliserende midler på absorpsjonen av erlotinib er ikke undersøkt, men absorpsjonen kan bli redusert og medføre lavere plasmakonsentrasjoner. Oppsummert bør kombinasjonen erlotinib og protonpumpehemmere unngås. Dersom samtidig bruk av antacida anses nødvendig ved behandling med Tarceva, bør de tas minst 4 timer før eller 2 timer etter den daglige dosen med Tarceva. Dersom bruk av ranitidin vurderes, bør Tarceva tas minst 2 timer før eller 10 timer etter ranitidin.

I en fase IB studie var det ingen signifikant effekt av gemcitabin på farmakokinetikken for erlotinib, og heller ingen signifikant effekt av erlotinib på farmakokinetikken for gemcitabin.

Erlotinib øker platinum konsentrasjoner. I en klinisk studie førte samtidig bruk av erlotinib og carboplatin og paklitaxel til en økning i total platinum AUC_{0-48} på 10,6 %. Selv om denne økningen er statistisk signifikant, er ikke størrelsen på endringen vurdert som klinisk relevant. I klinisk praksis kan det være andre ko-faktorer som medfører en økt eksponering til karboplatin lignende nyresvikt. Det var ingen signifikante effekter av karboplatin eller paklitaxel på farmakokinetikken for erlotinib.

Kapecitabin kan øke erlotinib konsentrasjoner. Når erlotinib ble gitt i kombinasjon med kapecitabin, var det en statistisk signifikant økning i erlotinib AUC og en ”borderline” økning i C_{max} , ved sammenligning med verdier observert i en annen studie hvor erlotinib ble gitt som eneste legemiddel. Det var ingen signifikante effekter av erlotinib på farmakokinetikken for kapecitabin.

4.6 Graviditet og amming

Det finnes ingen data fra bruk av erlotinib på gravide kvinner. Dyrestudier har vist en viss reproduksjonstoksisk effekt (se punkt 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder må frarådes å bli gravide under behandling med Tarceva. Adekvat prevensjon må benyttes under behandlingen og minst 2 uker etter avsluttet terapi. Behandling av gravide kvinner skal kun fortsettes hvis den potensielle nytteverdien for moren overstiger risikoen for fosteret.

Det er ukjent om erlotinib utskilles i morsmelk. På grunn av potensiell risiko for barnet, bør mødre frarådes å amme mens de bruker Tarceva.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det har ikke vært utført studier vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Erlotinib er ikke assosiert med redusert mental kapasitet.

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungekreft (Tarceva administrert som monoterapi):

I en randomisert dobbelt-blind studie (BR 21; Tarceva administrert som andrelinje-behandling), var utslett (75 %) og diaré (54 %) de vanligste rapporterte bivirkninger. De fleste hadde alvorlighetsgrad 1/2, uten behov for intervensjon. Utslett og diaré av grad 3/4 forekom hos henholdsvis 9 % og 6 % av pasientene behandlet med Tarceva, og resulterte begge i avbrudd i behandlingen hos 1 % av pasientene. Dosereduksjon pga utslett og diaré var nødvendig for henholdsvis 6 % og 1 % av pasientene. I studie BR.21 var mediantid for første forekomst av utslett 8 dager, og for diaré 12 dager.

Vanligvis er utslett av typen mildt til moderat erytematøst og papulopustulært utslett, som kan oppstå eller forverres på soleksponte hudområder. For pasienter som er eksponert for sollys, anbefales beskyttende klær og/eller bruk av solfaktor (for eksempel mineral-holdig solkrem).

Bivirkninger som forekom hyppigere (≥ 3 %) hos pasienter som fikk Tarceva sammenlignet med placebogruppen i den pivotale studien BR.21, og hos minst 10 % av pasientene i Tarceva-gruppen, er oppsummert etter toksisitetkriteriene fra National Cancer Institute (NCI-CTC) i tabell 1.

Tabell 1. Svært vanlige bivirkninger i studien BR.21

NCI-CTC grad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
Totalt antall pasienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>						
Infeksjon*	24	4	0	15	2	0
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
<i>Øyesykdommer</i>						
Konjunktivitt	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Dyspné	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0

NCI-CTC grad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Oppkast	23	2	<1	19	2	0
Stomatitt	17	<1	0	3	0	0
Buksmerter	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Hudtørrhet	12	0	0	4	0	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Tretthet	52	14	4	45	16	4

* Alvorlige infeksjoner, med eller uten nøyotropeni, har inkludert pneumoni, sepsis og cellulitt.

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

I en annen dobbelt-blind, randomisert, placebokontrollert fase-III-studie BO18192 (SATURN); ble Tarceva gitt som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi. SATURN omfattet 889 pasienter med alvorlig lokalavansert, residiverende eller metastatisk NSCLC, der Tarceva ble gitt umiddelbart etter førstelinje standard platinabasert kjemoterapi. Ingen nye sikkerhetsrisikoer ble identifisert.

De mest frekvente bivirkningene hos pasienter behandlet med Tarceva i studie BO18192, var utslett og diaré (henholdsvis 49% og 20% når alle alvorlighetsgrader er inkludert), de fleste var av grad 1 eller 2 og håndterbare uten behandling. Utslett og diaré av grad 3 oppstod hos henholdsvis 6% og 2% av pasientene. Ingen utslett eller diaré av grad 4 ble observert. Utslett og diaré resulterte i seponering av Tarceva hos henholdsvis 1% og <1% av pasientene. Dosemodifikasjoner (seponering eller modifikasjon) på grunn av utslett og diaré var nødvendig hos henholdsvis 8,3% og 3% av pasientene.

Pankreascancer (Tarceva administrert sammen med gemcitabin):

De vanligste rapporterte bivirkningene i den pivotale studien PA.3 hos pankreascancer pasienter som fikk Tarceva pluss gemcitabin var kronisk tretthet, utslett og diare. I Tarceva pluss gemcitabin-armen var både grad 3/4 utslett og diaré rapportert hos 5 % av pasientene. Mediantid før første forekomst av utslett og diaré var henholdsvis 10 dager og 15 dager. Utslett og diaré resulterte i dosereduksjon hos 2 % av pasientene, og resulterte i avbrudd i studien hos opptil 1 % av pasientene som fikk Tarceva pluss gemcitabin.

Bivirkninger som forekom hyppigere (≥ 3 %) hos pasienter behandlet med Tarceva 100 mg pluss gemcitabin enn i placebo pluss gemcitabin-gruppen i den pivotale studien PA.3, og hos minst 10 % av pasientene i Tarceva 100 mg pluss gemcitabin-gruppen, er oppsummert etter toksisitetskriteriene fra National Cancer Institute (NCI-CTC) i tabell 2.

Tabell 2. Svært vanlige bivirkninger i studien PA.3 (100 mg kohort)

NCI-CTC grad	Erlotinib N=259			Placebo N=256		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
Totalt antall pasienter med bivirkninger	99	48	22	97	48	16
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>						
Infeksjon*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Vekttap	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiatriske lidelser</i>						
Depresjon	19	2	0	14	<1	0
<i>Nevrologiske sykdommer</i>						
Hodepine	15	<1	0	10	0	0
Nevropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Hoste	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitt	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett***	69	5	0	30	1	0
Alopesi	14	0	0	11	0	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Pyreksi	36	3	0	30	4	0
Kronisk tretthet	73	14	2	70	13	2
Stivhet	12	0	0	9	0	0

*Alvorlige infeksjoner, med eller uten nøytropeni, inkluderer pneumoni, sepsis og cellulitt.

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

Andre observasjoner:

Sikkerhetsvurderingen for Tarceva er basert på data fra flere enn 1200 pasienter som fikk minst en dose 150 mg Tarceva monoterapi og flere enn 300 pasienter som fikk Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombinasjon med gemcitabin.

Følgende betegnelser brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: Svært vanlige (>1/10); vanlige (>1/100, <1/10); mindre vanlige (>1/1.000, <1/100); sjeldne (>1/10.000, <1/1000); svært sjeldne (<1/10.000) inkludert isolerte rapporter.

Følgende bivirkninger har vært observert hos pasienter som fikk Tarceva administrert som monoterapi og pasienter som fikk Tarceva i kombinasjon med kjemoterapi.

Svært vanlige bivirkninger er presentert i tabell 1 og 2, bivirkninger med andre frekvenskategorier er oppsummert under:

Gastrointestinale sykdommer:

- Vanlige:* Gastrointestinal blødning, I kliniske studier har noen tilfeller har vært assosiert med samtidig inntak av warfarin (se punkt 4.5), eller med samtidig bruk av NSAIDs.
- Mindre vanlige:* Gastrointestinale perforasjoner.

Hud- og underhudssykdommer:

- Vanlige:* Alopeci.
- Vanlige (i PA.3):* Tørr hud.
- Vanlige:* Paronyki (hovedsaklig ikke alvorlig)
- Mindre vanlige:* Hirsutisme, forandringer i øyebryn og sprø og løse negler
- Mindre vanlige:* Milde hudreaksjoner som hyperpigmentering.
- Svært sjeldne:* Tilfeller som tyder på Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller var dødelige.

Sykdommer i lever og galleveier:

- Svært vanlige (i PA.3)*
- Vanlige (i BR.21):* Unormale leverfunksjonsverdier (herunder økt alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT], bilirubin), vanligvis milde eller moderate i alvorlighetsgrad, forbigående av natur eller assosiert med levermetastase.
- Sjeldne:* Sjeldne tilfeller av leversvikt (inkludert dødsfall) har vært rapportert ved bruk av Tarceva. Medvirkende årsaker har inkludert tidligere leversvikt eller samtidig levertoksisk medisinerings (se pkt. 4.4)

Øyesykdommer:

- Vanlige:* Keratitt.
- Vanlige:* Konjunktivitt i studie PA.3.
- Mindre vanlige:* Forandringer av øyevippene (inkludert innvokste øyevipper, kraftig vekst og fortykning av øyevippene).
- Svært sjeldne:* Korneale sår og perforasjoner.
- Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:*
- Vanlige:* Epistakse.
- Mindre vanlige:* Alvorlig interstitiell lungesykdom (ILD), inkludert dødsfall, hos pasienter som fikk Tarceva for behandling av NSCLC eller andre avanserte solide tumorer (se punkt 4.4).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser Tarceva på opptil 1000 mg erlotinib hos friske personer og opptil 1600 mg hos kreftpasienter har vært tolerert. Gjentatte doser på 200 mg to ganger daglig hos friske personer ble dårlig tolerert etter bare et par dagers administrering. Basert på data fra disse studiene kan alvorlige bivirkninger som diaré, utslett og muligens økt aktivitet av leveraminotransaminaser oppstå når anbefalt dose overstiges. Dersom man har mistanke om overdosering, bør Tarceva holdes tilbake og symptomatisk behandling innledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, ATC-kode: L01XE03

Erlotinib er en epidermal vekstfaktorreseptor/human epidermal vekstfaktorreseptor type 1 (EGFR også kjent som HER1)-tyrosinkinaseinhibitor. Erlotinib er en potent hemmer av den intracellulære

fosforylering av EGFR. EGFR er uttrykt på celleoverflaten hos normale celler og kreftceller. I prekliniske modeller resulterte inhibering av EGFR-fosfotyrosin til stopp i celleproliferasjonen og/eller celledød.

Ikke-småcellet lungekreft (Tarceva administrert som monoterapi):

Vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi:

Effekt og sikkerhet for Tarceva som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi mot NSCLC ble dokumentert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (BO18192, SATURN). Denne studien ble utført på 889 pasienter med lokaltavansert eller metastatisk NSCLC som ikke hadde progresjon etter 4 sykler med platinabasert dublett kjemoterapi. Pasientene ble randomisert 1:1 til å få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt én gang daglig inntil sykdomsprogressjon. Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) hos alle pasienter og hos pasienter med EGFR IHC-positiv tumor. Demografiske parametre og sykdomsutbredelse var godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Pasienter med ECOG PS>1, betydelige hepatiske eller renale komorbiditeter, var ikke inkludert i studien.

Resultater fra ITT-populasjonen ("intent-to-treat"):

Den primære PFS-analysen hos alle pasienter (n=889) viste en "hazard ratio" (HR) på 0,71 (95% KI, 0,62 to 0,82; p<0,0001) for Tarceva-gruppen i forhold til placebo-gruppen. Gjennomsnittlig PFS var 22,4 uker i Tarceva-gruppen sammenlignet med 16,0 uker i placebo-gruppen. PFS-resultatene ble bekreftet av en uavhengig gjennomgang av scanningsene. Data på livskvalitet tyder ikke på at erlotinib har negativ effekt sammenlignet med placebo.

En PFS HR på 0.69 (95% KI, 0.58 til 0.82; p < 0.0001) ble observert i den ko-primære pasientpopulasjonen med EGFR IHC-positive tumorer (n=621). Den gjennomsnittlige PFS var 22.8 uker i Tarceva-gruppen (intervall 0.1 til 78.9 uker) sammenlignet med 16,2 uker i placebo-gruppen (fra 0,1 til 88,1 uker). Andelen av pasienter med progresjonsfri overlevelse ved 6 måneder var henholdsvis 27% og 16% for Tarceva og placebo.

Med hensyn til det andre endepunktet, total overlevelse, var HR 0,81 (95% KI, 0,70 til 0,95; p=0,0088). Median total overlevelse var 12,0 måneder i Tarceva-gruppen versus 11,0 måneder i placebo-gruppen.

Pasienter med EGFR-aktive mutasjoner hadde størst effekt (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % KI, 0.04 til 0.25; p<0.0001). Hos pasienter med EGFR vill-type tumor (n=388), var PFS HR 0.78 (95% KI, 0.63 til 0.96; p=0.0185) og HR for den totale overlevelsen 0.77 (95% KI, 0.61 til 0.97; p=0.0243).

- Pasienter med stabil sykdom (SD) etter kjemoterapi:

Pasienter med stabil sykdom (SD) (n=487) hadde PFS HR på 0.68 (95% KI, 0.56 til 0.83; p<0.0001; median 12,1 uker for Tarceva-gruppen og 11,3 uker for placebo-gruppen) og en HR for total overlevelse på 0.72 (95% KI, 0.59 til 0.89; p= 0.0019; median 11.9 måneder for Tarceva-gruppen og 9.6 måneder for placebo-gruppen).

Man undersøkte effekten på total overlevelse i forskjellige subgrupper av pasienter med stabil sykdom som fikk Tarceva. Det var ikke store kvalitative forskjeller mellom pasienter med skvamøst cellegarcinom (HR 0.67, 95% KI, 0.48-0.92) og ikke-skvamøst cellegarcinom (HR 0.76, 95% KI 0.59-1.00) eller mellom pasienter med EGFR-aktive mutasjoner (HR 0.48, 95% 0.14-1.62) og uten EGFR-aktive mutasjoner (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Behandling etter at minst ett tidligere kjemoterapiregime har feilet:

Effekt og sikkerhet for Tarceva som andre-/ tredjelinje behandling ble dokumentert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (BR.21) med 731 pasienter med lokalt avansert eller metastatisk NSCLC etter minst ett tidligere mislykket kjemoterapi-regime. Pasientene ble randomisert 2:1 til å få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt en gang daglig. Endepunktene i studien omfattet total overlevelse, progresjonsfri overlevelse (PFS), responsrate, responsvarighet, tid før forverring av

lungekreftrelaterte symptomer (hoste, dyspné og smerte), og sikkerhet. Primært endepunkt var overlevelse.

Demografiske karakteristikk var godt balansert mellom de to behandlingsgruppene. Om lag to tredjedeler av pasientene var menn, ca en tredjedel hadde ECOG-status 2 som utgangspunkt, og 9 % hadde ECOG-status 3. 93 % og 92 % av alle pasientene i henholdsvis Tarceva- og placebo-gruppen hadde tidligere fått et platina-regime, og henholdsvis 36 % og 37 % av alle pasientene hadde tidligere fått taxaner.

Justert "hazard ratio" (HR) for død i Tarceva-gruppen i forhold til placebo-gruppen var 0,73 (95 % KI, 0,60 til 0,87) ($p=0,001$). Etter 12 måneder var 31,2 % av pasientene i Tarceva-gruppen og 21,5 % i placebo-gruppen i live. Median total overlevelse var 6,7 måneder i Tarceva-gruppen (95 % KI, 5,5 til 7,8 måneder) sammenlignet med 4,7 måneder i placebo-gruppen (95 % KI, 4,1 til 6,3 måneder).

Effekten på total overlevelse ble undersøkt hos forskjellige subgrupper av pasienter. Effekten av Tarceva på total overlevelse var tilsvarende hos pasienter som i utgangspunktet hadde funksjonstatus (ECOG) på 2-3 (HR=0,77, KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR=0,73, 0,6-0,9), menn (HR=0,76, KI 0,6-0,9) eller kvinner (HR=0,80, KI 0,6-1,1), pasienter < 65 år (HR=0,75, KI 0,6-0,9) eller eldre (HR 0,79, KI 0,6-1,0), pasienter behandlet med ett tidligere regime (HR=0,76, KI 0,6-1,0) eller flere regimer (HR=0,75, KI 0,6-1,0), kaukasiere (HR=0,79, KI 0,6-1,0) eller asiater (HR=0,61, 0,4-1,0), pasienter med adenocarcinom (HR=0,71, KI 0,6-0,9) eller skvamøst cellecarcinom (HR=0,67, KI 0,5-0,9), men ikke hos pasienter med andre histologier (HR 1,04, KI 0,7-1,5), pasienter med sykdomsstadium 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,92, KI 0,7-1,2) eller sykdomsstadium < 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,65, 0,5-0,8). Pasienter som aldri hadde røykt hadde mye bedre nytte av erlotinib (overlevelse HR=0,42, KI 0,28-0,64) sammenlignet med røykere eller tidligere røykere (HR=0,87, KI 0,71-1,05).

Hos 45 % av pasientene med kjent EGFR-ekspresjonsstatus, var "hazard ratio" 0,68 (KI 0,49-0,94) for pasienter med EGFR-positive tumorer og 0,93 (KI 0,63-1,36) for pasienter med EGFR-negative tumorer (definert ved IHC ved bruk av EGFR pharmDx kit og definisjon av EGFR-negative som mindre enn 10% tumorcelle-farging). Hos de resterende 55 % av pasientene med ukjent EGFR-ekspresjonsstatus, var "hazard ratio" 0,77 (KI 0,61-0,98).

Median PFS var 9,7 uker i Tarceva-gruppen (95 % KI, 8,4 til 12,4 uker) sammenlignet med 8,0 uker i placebo-gruppen (95 % KI, 7,9 til 8,1 uker).

Objektiv responsrate etter RECIST var i Tarceva-gruppen 8,9 % (95 % KI, 6,4 til 12,0 %). De første 330 pasientene ble vurdert sentralt (responsrate 6,2%); 401 pasienter ble vurdert av utprøver (responsrate 11,2%).

Median responsvarighet var 34,3 uker, varierende fra 9,7 til 57,6 uker eller mer. Andelen pasienter som opplevde fullstendig respons, delvis respons eller stabil sykdom var 44,0 % og 27,5 % i henholdsvis Tarceva- og placebo-gruppen ($p=0,004$).

Det ble også observert en overlevelsesgevinst fra Tarceva hos pasienter som ikke hadde en objektiv tumorrespons (med RECIST). Dette ble vist ved "hazard ratio" for død på 0,82 (95% KI, 0,68 til 0,99) blant pasienter som i beste fall responderte med stabil sykdom eller sykdomsprogresjon.

Tarceva resulterte i symptomgevinst ved å signifikant øke tid før forverring av hoste, dyspné og smerte, i forhold til placebo.

Pankreascancer (Tarceva administrert sammen med gemcitabin i studie PA.3):

Effekt og sikkerhet for Tarceva i kombinasjon med gemcitabin som førstelinje behandling ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med pasienter med lokalt avansert, ikke-operabel eller metastatisk pankreascancer. Pasientene ble randomisert til å få Tarceva eller placebo en gang daglig etter et kontinuerlig skjema pluss gemcitabin iv (1000 mg/m², syklus 1 – dag 1, 8, 15, 22,29, 36 og 43 i en 8 ukers syklus; syklus 2 og påfølgende sykluser – dag 1, 8 og 15 i en 4 ukers syklus (godkjent dose og skjema ved pankreascancer, se preparatomtalen for gemcitabin). Tarceva

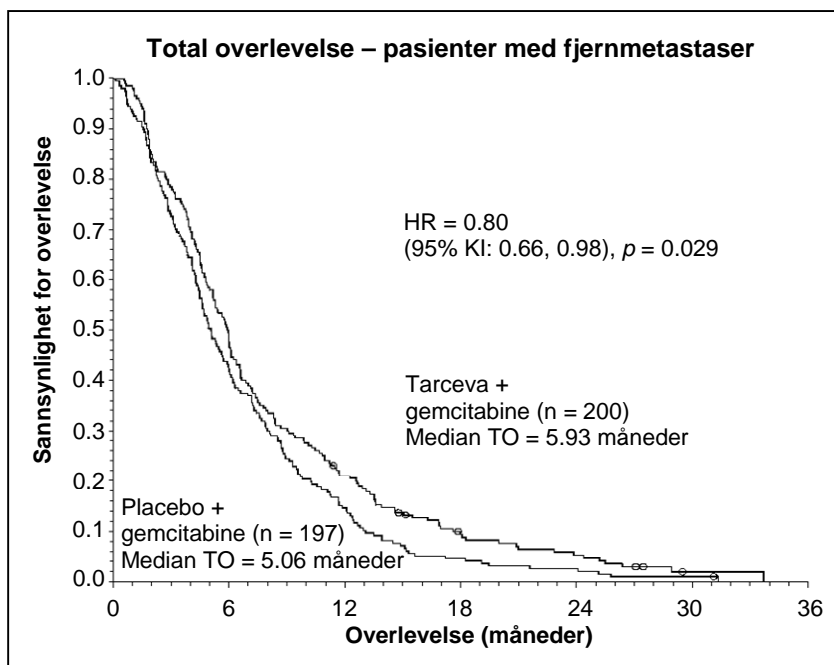
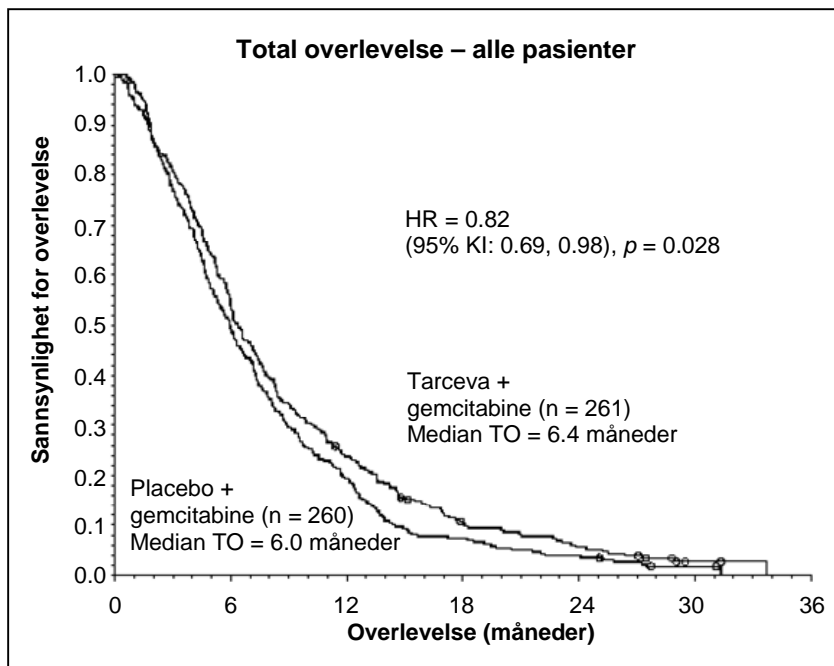
eller placebo ble tatt oralt en gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Primært endepunkt var total overlevelse.

”Baseline” demografi og sykdoms-karakteristikker for pasientene var like i de to behandlingsgruppene, 100 mg Tarceva pluss gemcitabin eller placebo pluss gemcitabin, med unntak av en noe større andel kvinner i erlotinib/gemcitabin armen sammenlignet med placebo/gemcitabin armen

”Baseline”	Tarceva	Placebo
Kvinner	51%	44%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 0	31%	32%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 1	51%	51%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 2	17%	17%
Metastatisk sykdom ved ”baseline”	77%	76%

Overlevelse ble målt i ”intention-to-treat” populasjonen basert på oppfølgingsdata for overlevelse. Resultater er presentert i tabellen under (resultatene for gruppen med metastatisk og lokalt fremskreden sykdom er hentet ut fra en eksplorativ subgruppe analyse).

Utfall	Tarceva (måneder)	Placebo (måneder)	Δ (måneder)	KI av Δ	HR	KI av HR	p-verdi
Total populasjon							
Median total overlevelse	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Gj.snittlig total overlevelse	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastatisk populasjon							
Median total overlevelse	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Gj.snittlig total overlevelse	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populasjon med lokalt fremskreden sykdom							
Median total overlevelse	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Gj.snittlig total overlevelse	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



I en post-hoc analyse hadde pasienter med god klinisk status i utgangspunktet (lav smerteintensitet, god livskvalitet og god PS) best nytte av Tarceva. God nytte har først og fremst sammenheng med lav skår for smerteintensitet.

I en post-hoc analyse hadde pasienter som fikk Tarceva og som utviklet utslett en lengre total overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke fikk utslett (median OS 7,2 måneder versus 5 måneder; HR: 0,61).

90 % av pasientene som fikk Tarceva utviklet utslett i løpet av de første 44 dagene. Median tid til utvikling av utslett var 10 dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Etter peroralt inntak oppnås ”peak” plasmakonsentrasjon etter ca 4 timer. En studie hos friske frivillige ga et estimat for absolutt biotilgjengelighet på 59 %. Eksponeringen etter peroralt inntak kan øke med samtidig matinntak.

Distribusjon: Erlotinib har et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 232 l og distribueres inn i tumorvev hos mennesker. I en studie der 4 pasienter (3 med ikke-småcellet lungekreft [NSCLC] og 1 med larynxkreft) daglig fikk 150 mg Tarceva peroralt, viste prøver tatt ved kirurgisk eksisjon på 9. behandlingsdag, tumorkonsentrasjoner av erlotinib på gjennomsnittlig 1,185 ng/g vev. Dette tilsvarer et totalt gjennomsnitt på 63 % (fra 5 til 161 %) av observerte høyeste plasmakonsentrasjoner ved "steady-state". De primære aktive metabolittene var til stede i tumor i konsentrasjoner på gjennomsnittlig 160 ng/g vev, hvilket korresponderte med et totalt gjennomsnitt på 113 % (fra 88 til 130 %) av observert høyeste plasmakonsentrasjoner ved "steady-state". Plasma-protein-binding er ca 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1-surt-glykoprotein (AAG).

Metabolisme: Erlotinib metaboliseres hos menneske av hepatiske cytokromer i leveren, primært CYP3A4 og i noe mindre grad CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunge og 1B1 i tumorvev bidrar muligens til metabolsk clearance av erlotinib.

Man har identifisert tre hovedveier for metabolisme: 1) O-demetylering av en eller begge sidekjerder, etterfulgt av oksidering til karboksylsyrer, 2) oksidering av acetylendelen etterfulgt av hydrolyse til arylkarbolyksylsyrer, og 3) aromatisk hydroksylering av fenyl-acetylendelen. De primære metabolittene av erlotinib, OSI-420 og OSI-413, dannes ved O-demetylering av en av sidekjedene og har tilsvarende potens som erlotinib i prekliniske *in vitro* prøver og tumormodeller *in vivo*. De gjenfinnes i plasma ved nivåer <10 % av erlotinib, og har tilsvarende farmakokinetikk som erlotinib.

Eliminasjon: Erlotinib utskilles hovedsakelig som metabolitter via faeces (>90 %), mens utskilling via nyrene kun svarer for en liten del (ca 9 %) av en dose gitt peroralt. Mindre enn 2 % av peroral dose utskilles som uforandret substans. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av 591 pasienter som fikk en enkeltdose Tarceva, viser en gjennomsnittlig clearance på 4,47 l/time med en median halveringstid på 36,2 timer. Det er derfor forventet at "steady-state" plasmakonsentrasjon nås i løpet av 7-8 dager.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner:

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser har man ikke observert klinisk signifikant sammenheng mellom forventet clearance og pasientens alder, kroppsvekt, kjønn eller etnisitet. Pasientfaktorer som korrelerte med farmakokinetikken for erlotinib var total serum-bilirubin, AAG og hvorvidt pasienten fortsatt røykte. Økte serumkonsentrasjoner av total bilirubin og AAG-konsentrasjoner ble assosiert med redusert clearance av erlotinib. Den kliniske betydningen av disse forskjellene er usikker. Røykere hadde økt erlotinib-clearance. Dette ble bekreftet i en farmakokinetikkstudie hos ikke-røykere og sigarett-røykende friske personer som fikk en enkeltdose med 150 mg erlotinib. Geometrisk gjennomsnitt for C_{max} var 1056 ng/ml hos ikke-røykere og 689 ng/ml hos røykere med et gjennomsnittlig forhold mellom røykere og ikke røykere på 65,2 % (95 % KI: 44,3 til 95,9, $p=0,031$). Geometrisk gjennomsnitt for AUC_{0-inf} var 18726 ng time/ml hos ikke-røykere og 6718 ng time/ml hos røykere med et gjennomsnittsforshold på 35,9 % (95 % KI: 23,7 til 54,3, $p>0,0001$). Geometrisk gjennomsnitt for $C_{24\text{ timer}}$ var 288 ng/ml hos ikke-røykere og 34,8 ng/ml hos røykere med et gjennomsnittsforshold på 12,1 % (95 % KI: 4,82 til 30,2, $p=0,0001$).

I den pivotale fase III studien ved NSCLC, hadde nåværende røykere en erlotinib "trough" plasmakonsentrasjon på 0,65 µg/ml ($n=16$) ved "steady state", hvilket var omtrent halvparten av konsentrasjonen hos tidligere røykere eller pasienter som aldri hadde røkt (1,28 µg/ml, $n=108$). Denne effekten var forbundet med en økning på 24 % i erlotinib "plasma clearance". I en fase I doseeskaleringsstudie hos røykere med NSCLC, indikerte farmakokinetiske analyser ved "steady state" en doseproposjonal økning i erlotinib eksponering når dosen av Tarceva ble økt fra 150 mg til den maksimale tolererte dosen på 300 mg. Ved en dose på 300 mg var "trough" plasmakonsentrasjon 1,22 µg/ml ($n=17$) hos nåværende røykere i denne studien.

Basert på resultatene fra farmakokinetikk studiene, bør pasienter som røyker, rådes til å stumpe røyken mens de behandles med Tarceva, da plasmakonsentrasjonene ellers kan reduseres.

Basert på resultatene fra den farmakokinetiske populasjonsstudien synes det som om opioider øker eksponeringen med ca 11 %.

En annen farmakokinetisk populasjonsanalyse som omfatter erlotinib data fra 204 pankreascancer pasienter som fikk erlotinib pluss gemcitabin, ble utført. Denne analysen viste at kovarianter som påvirker erlotinib "clearance" hos pasienter fra pancreascancer studien var like med de som ble sett i den foregående monoterapi farmakokinetikk analysen. Ingen nye kovarianteffekter ble identifisert. Samtidig administrasjon av gemcitabin hadde ingen effekt på erlotinib "clearance".

Det er ikke gjort spesielle studier hos barn eller eldre.

Redusert leverfunksjon: Erlotinib skilles hovedsakelig ut gjennom leveren. Hos pasienter med solid tumor og moderat redusert leverfunksjon (Child-Pugh skår 7-9) var gjennomsnittlig geometrisk erlotinib AUC_{0-t} og C_{max} henholdsvis 27000 ng-time/ml og 805 ng/ml, sammenlignet med 29300 ng-time/ml og 1090 ng/ml hos pasienter med adekvat leverfunksjon, inkludert pasienter med primær lever cancer eller hepatiske metastaser. Selv om C_{max} var statistisk signifikant lavere hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon, anses ikke denne forskjellen som klinisk relevant. Man har ingen data på hvorvidt alvorlig leverdysfunksjon påvirker farmakokinetikken for erlotinib. I farmakokinetiske populasjonsanalyser har man assosiert økte serumkonsentrasjoner av total bilirubin med en langsommere clearance av erlotinib.

Redusert nyrefunksjon: Erlotinib og dets metabolitter blir ikke signifikant utskilt via nyrene, da mindre enn 9 % av en enkeltdose utskilles i urin. I farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ikke observert noe signifikant forhold mellom erlotinib-clearance og kreatinin-clearance, men det er ingen tilgjengelige data for pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kroniske doseeffekter observert i minst én dyreart eller studie inkluderer: effekt på kornea (atropi, sår dannelse), hud (follikulær degenerering og inflammasjon, rødme og alopeci), ovarier (atropi), lever (levernekrose), nyrer (renal papillærnekrose og tubulær dilatasjon) og gastrointestinaltraktus (forsinket tømming, diaré). Parameterne for røde blodlegemer gikk ned, og hvite blodlegemer økte, særlig nøytrofiler. Det oppsto behandlingsrelatert økning i ALAT, ASAT og bilirubin. Disse funnene ble observert ved eksponering godt under klinisk relevant eksponering.

Ut fra virkningsmekanisme er erlotinib potensielt teratogent. Data fra reproduksjonstoksisitetstester hos rotte og kanin ved dosering opp mot maksimal tolerert dose og/eller toksiske doser hos moren, viste reproduksjonstoksisitet (embryotoksisitet hos rotte, embryoresorpsjon og fetotoksisitet hos kanin) og utviklingstoksisitet (reduksjon i vekst og overlevelse hos rotte), men effekten var ikke teratogen og påvirket ikke fertiliteten. Disse funnene ble observert ved klinisk relevant eksponering.

Erlotinib testet negativt i konvensjonelle gentoksisitetsstudier. Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

En mild fototoksisk hudreaksjon ble observert hos rotter etter UV-stråling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Natriumstivelseglykolat type A

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat (E470 b)

Tablettovertrekk:

Hydroksypropylcellulose (E463)

Titandioksid (E171)

Makrogol

Hypromellose (E464)

Gult påtrykk:

Skjellakk (E904)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC blisterpakning med 30 tabletter forseglet i aluminiumsfolie.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19. september 2005

10. OPPDATERINGSDATO

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tarceva 100 mg

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer: se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Hvite til gulaktige, runde, bikonvekse tabletter påtrykt 'Tarceva 100' og logo i grått på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):

Tarceva er indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med stabil sykdom etter 4 sykler med standard platinbasert førstelinje kjemoterapi.

Tarceva er også indisert for behandling av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter minst et tidligere mislykket kjemoterapiregime.

Når Tarceva forskrives, bør det tas hensyn til faktorer forbundet med forlenget overlevelse. Det er ikke dokumentert overlevelsesgevinster eller andre klinisk relevante effekter av behandlingen hos pasienter med EGFR-negative tumorer (se pkt 5.1).

Pankreascancer:

Tarceva i kombinasjon med gemcitabine er indisert for behandling av pasienter med metastatisk pankreascancer.

Når Tarceva skal forskrives, bør faktorer som forbindes med forlenget overlevelse tas med i vurderingen (se pkt 4.2 og 5.1).

Det er ikke vist økt overlevelse for pasienter med lokalt fremskreden sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tarceva skal overvåkes av lege med erfaring med anticancer behandling.

Ikke-småcellet lungekreft:

Anbefalt daglig dose Tarceva er 150 mg som tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat.

Pankreascancer:

Anbefalt daglig dose Tarceva er 100 mg som tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat, i kombinasjon med gemcitabin (se preparatomtalen for gemcitabin under indikasjonen pankreascancer). Hos pasienter som ikke får utslett i løpet av de første 4-8 ukene av behandlingen, bør videre behandling med Tarceva revurderes (se pkt 5.1).

Når dosejustering er nødvendig, reduseres dosen i trinn på 50 mg (se punkt 4.4). Tarceva er tilgjengelig i styrkene 25 mg, 100 mg og 150 mg. Samtidig bruk av CYP3A4-substrater og -modulatorer kan medføre behov for dosejustering (se punkt 4.5).

Redusert leverfunksjon: Erlotinib elimineres ved levermetabolisme og galleekskresjon. Selv om erlotinib eksponering var lik hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh skår 7-9) sammenlignet med pasienter med adekvat leverfunksjon, bør forsiktighet utvises ved administrering av Tarceva til pasienter med redusert leverfunksjon. Dosereduksjon eller seponering av Tarceva bør vurderes hvis alvorlige bivirkninger oppstår. Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (ASAT og ALAT $\geq 5 \times \text{ULN}$). Tarceva anbefales ikke gitt til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se punkt 5.2.)

Redusert nyrefunksjon: Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon (serumkreatininkonsentrasjon $>1,5$ ganger øvre normalgrense). Basert på farmakokinetiske data er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild eller moderat redusert nyrefunksjon (se punkt 5.2). Bruk av Tarceva hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon anbefales ikke.

Barn: Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år. Tarceva anbefales ikke brukt til barn.

Røykere: Det er vist at sigarettøyking reduserer eksponering av erlotinib med 50-60%. Maksimal tolerert dose av Tarceva var 300 mg hos NSCLC-pasienter som røyker sigaretter. Effekt og langtidssikkerhet av en dose høyere enn anbefalt startdose hos pasienter som fortsetter å røyke sigaretter er ikke etablert (se pkt 4.5 og 5.2). Røykere bør derfor rådes til å slutte å røyke, da plasmakonsentrasjonen av erlotinib er redusert hos røykere sammenlignet med ikke-røykere.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig hypersensitivitet overfor erlotinib eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potente indukere av CYP3A4 kan redusere effekten av erlotinib, mens potente inhibitorer av CYP3A4 kan gi økt toksisitet. Samtidig behandling med slike legemidler bør unngås (se punkt 4.5). Røykere bør rådes til å slutte å røyke, da plasmakonsentrasjonen av erlotinib hos røykere er redusert sammenlignet med ikke-røykere. Graden av reduksjon er sannsynligvis klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD) lignende tilfeller, inkludert dødsfall, har vært rapportert som en sjelden bivirkning hos pasienter som har fått Tarceva for behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), pankreascancer eller andre avanserte solide tumorer. I den pivotale studien BR.21 ved NSCLC var forekomsten av ILD-lignende tilfeller (0,8 %) den samme i placebo- som i Tarceva-gruppen. I pankreascancerstudien i kombinasjon med gemcitabin, var insidensen av ILD-lignende hendelser 2,5 % i Tarceva pluss gemcitabin-gruppen versus 0,4 % i gruppen behandlet med placebo pluss gemcitabin. Total forekomst hos pasienter behandlet med Tarceva i alle studier (herunder ukontrollerte studier og studier med samtidig kjemoterapi) er ca. 0,6 % mot 0,2 % hos pasienter som fikk placebo. Rapporterte diagnoser hos pasienter med mistanke om ILD-lignende hendelser inkluderer pneumonitt, strålingspneumonitt, hypersensitivitetspneumonitt, interstitiell pneumoni, interstitiell lungesykdom, oblitererende bronkiolitt, lungefibrose, akutt respiratorisk stress-syndrom (ARDS), alveolitt og lungeinfiltrasjon. Symptomene startet fra noen få dager til flere måneder etter initiering av Tarceva terapi. Forstyrrende eller medvirkende faktorer, som samtidig eller tidligere kjemoterapi, gjennomført strålebehandling, pre-eksisterende parenkymatøs lungesykdom, metastatisk lungesykdom eller lungeinfeksjoner, forekom ofte.

Hos pasienter som akutt utvikler nye og/eller progressive lungesyntomer uten påvist årsak, som dyspné, hoste og feber, bør behandlingen med Tarceva avbrytes i påvente av diagnostisk utredning. Pasienter som behandles samtidig med erlotinib og gemcitabin bør monitoreres nøye med tanke på utvikling av ILN-lignende toksisitet. Hvis ILN diagnostiseres, bør Tarceva seponeres og egnet behandling påbegynnes (se punkt 4.8).

Diaré har oppstått hos ca. 50 % av pasientene som har fått Tarceva. Moderat eller alvorlig diaré bør behandles med feks. loperamid. I noen tilfeller kan det bli nødvendig med dosereduksjon. I de kliniske studiene ble dosene redusert med 50 mg om gangen. Dosereduksjoner med trinn på 25 mg er ikke undersøkt. Ved alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, anoreksi eller oppkast assosiert med dehydrering, bør behandling med Tarceva avbrytes og egnede tiltak igangsettes for behandling av dehydrering (se punkt 4.8). Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av hypokalemi og nyresvikt (inkludert dødsfall) Noen tilfeller oppsto som følge av dehydrering på grunn av diaré, oppkast og/eller anoreksi, mens andre forekom ved, samtidig kjemoterapi som medvirkende årsak. Ved alvorlig eller vedvarende diaré eller andre forhold som medfører dehydrering, spesielt i pasientgrupper med utløsende risikofaktorer (samtidig medisiner, symptomer eller sykdommer eller andre predisponerende faktorer inkludert høy alder), bør Tarceva-behandlingen avbrytes og intensiv understøttende behandling iverksettes for å rehydrere pasientene intravenøst. I tillegg bør nyrefunksjonen og serum elektrolytter, inkludert kalium, monitoreres hos pasienter med risiko for dehydrering.

Sjeldne tilfeller av leversvikt (inkludert dødsfall) har vært rapportert ved bruk av Tarceva. Medvirkende årsaker inkluderer tidligere leversvikt eller samtidig levertoksisk medisinering. Hos slike pasienter skal derfor regelmessige leverfunksjonstester vurderes. Tarceva doseringen bør avbrytes hvis endringer i leverfunksjonen er alvorlige (se pkt 4.8). Tarceva anbefales ikke gitt til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

Pasienter som behandles med Tarceva har en økt risiko for gastrointestinale perforasjoner, noe som er observert i sjeldne tilfeller. Pasienter som får samtidig behandling med anti-angiogene midler, kortikosteroider, NSAIDs og/eller taxan-basert kjemoterapi eller som har magesår eller divertikulær sykdom i anamnesen, har økt risiko. Tarceva skal seponeres hos pasienter som utvikler gastrointestinale perforasjoner (se pkt 4.8).

Bulløse, blemmete og flassende hudtilstander er rapportert, inkludert veldig sjeldne tilfeller av antatt Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller var dødelige (se pkt 4.8). Behandling med Tarceva skal seponeres hos pasienter som utvikler alvorlige bulløse, blemmete eller flassende hudtilstander.

Veldig sjeldne tilfeller av korneal perforasjon eller ulcerasjon er blitt rapportert ved bruk av Tarceva. Andre øyesykdommer som unormal vekst av øyevipper, keratokonjunktivitt sicca eller keratitt har vært observert ved behandling med Tarceva og kan være potensielle risikofaktorer for korneal perforasjon eller ulcerasjon. Behandling med Tarceva skal seponeres hvis pasienten opplever akutt/forverring av øyelidelser, som for eksempel øyesmerte (se pkt 4.8).

Tablettene inneholder laktose og bør ikke gis til pasienter med sjelden arvelig galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon.

Erlotinib karakteriseres ved redusert løselighet ved pH over 5. Legemidler som endrer pH i øvre del av gastrointestinaltraktus, som protonpumpehemmere, H2-antagonister og antacida, kan endre løseligheten av erlotinib og dermed biotilgjengeligheten. En økning av Tarceva-dosen ved kombinasjon med slike legemidler, vil sannsynligvis ikke kompensere for redusert eksponering. Kombinasjon av erlotinib og protonpumpehemmere bør unngås. Effekten ved samtidig administrasjon av erlotinib og H2-antagonister og antacida er ikke kjent, men en redusert biotilgjengelighet er sannsynlig. Disse kombinasjonene bør derfor unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av syrenøytraliserende midler anses nødvendig ved behandling med Tarceva, bør de tas minst 4 timer før eller 2 timer etter den daglige dosen med Tarceva.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Erlotinib er en potent CYP1A1-inhibitor og en moderat CYP3A4- og CYP2C8-inhibitor, og dessuten en potent hemmer av UGT1A1-glukuronidering *in vitro*.

Den fysiologiske betydningen av den potente CYP1A1-hemmingen er ikke kjent da CYP1A1 har svært begrenset forekomst i menneskevev.

Da erlotinib ble administrert samtidig med ciprofloksacin, en moderat CYP1A2-hemmer, økte erlotinib eksponeringen (AUC) signifikant med 39 %, mens det ikke ble funnet noen signifikant endring i C_{max} . På lignende måte ble eksponeringen av den aktive metabolitten økt med ca 60 % og 48 %, for henholdsvis AUC og C_{max} . Klinisk relevans av denne økningen er ikke bestemt. Forsiktighet bør utvises når ciprofloksacin eller potente CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin) kombineres med erlotinib. Dersom det observeres bivirkninger relatert til erlotinib, kan erlotinib-dosen reduseres.

Pre-medisinerer eller samtidig behandling med Tarceva endret ikke "clearance" for prototypiske CYP3A4 substrater, midazolam og erytromycin, men syntes å redusere oral biotilgjengelighet av midazolam med opptil 24 %. I en annen klinisk studie fant man at erlotinib ikke påvirket farmakokinetikken for CYP3A4-/2C8-substratet paklitaxel. Signifikante interaksjoner med "clearance" av andre CYP3A4 substrater er derfor usannsynlig.

Hemming av glukuronidering kan forårsake interaksjoner med legemidler som er substrater av UGT1A1 og bare skiller ut på den måten. Pasienter med lave nivåer av UGT1A1 eller genetiske glukuronideringsforstyrrelser (f.eks. Gilberts sykdom) kan få økte serumkonsentrasjoner av bilirubin og må behandles med forsiktighet.

Erlotinib metaboliseres i leveren av hepatiske cytokromer hos mennesker, særlig CYP3A4 og i noe mindre grad CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme ved CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunge og CYP1B1 i tumorvev kan også potensielt bidra til metabolsk clearance av erlotinib. Mulige interaksjoner kan oppstå med virkestoffer som blir metabolisert av, eller hemmer eller induserer disse enzymene.

Potente CYP3A4-hemmere reduserer metabolismen av erlotinib, og gir derved økt plasmakonsentrasjon av erlotinib. I en klinisk studie resulterte samtidig bruk av erlotinib og den potente CYP3A4-inhibitoren ketokonazol (200 mg peroralt to ganger daglig i 5 dager) i en økning i eksponeringen av erlotinib (86 % av AUC og 69 % av C_{max}). Man må derfor utvise forsiktighet når erlotinib kombineres med en potent CYP3A4-inhibitor, som f.eks. azol-antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), proteasehemmere, erytromycin eller klaritromycin. Om nødvendig bør erlotinibdosen reduseres, spesielt hvis toksisitet observeres.

Potente CYP3A4-induserende legemidler øker erlotinib-metabolismen og reduserer plasmakonsentrasjonen av erlotinib. I en klinisk studie resulterte samtidig bruk av erlotinib og den potente CYP3A4-induseren rifampicin (600 mg daglig i 7 dager), i en reduksjon av median erlotinib AUC på 69 %. Samtidig administrering av rifampicin og en enkeltdose 450 mg Tarceva resulterte i en gjennomsnittlig erlotinib eksponering (AUC) på 57,5 % av eksponeringen etter en enkeltdose 150 mg Tarceva uten samtidig rifampicin behandling. Samtidig administrering av Tarceva og CYP3A4 hemmere bør derfor unngås. Hos pasienter som trenger samtidig behandling med Tarceva og en potent CYP3A4 hemmer som rifampicin, bør en doseøkning til 300 mg vurderes hvis sikkerheten (inkludert nyre- og leverfunksjoner og serumelektrolytter) følges opp nøye, og hvis dette tolereres bra i mer enn 2 uker bør en ytterligere doseøkning til 450 mg med tett sikkerhetsoppfølging vurderes. Redusert eksponering kan også forekomme med andre induserende legemidler, f.eks. fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesurt (*hypericum perforatum*). Forsiktighet bør utvises når disse virkestoffene kombineres med erlotinib. Alternativ behandling uten potente CYP3A4-induserende legemidler bør om mulig vurderes.

Økning av ”International Normalized Ratio” (INR) og antall blødningstilfeller, herunder gastrointestinal blødning, har vært rapportert i kliniske studier, noen assosiert med samtidig inntak av warfarin (se også punkt 4.8) eller med samtidig inntak av NSAIDs. Pasienter som får warfarin eller andre kumarinderiverte antikoagulantia, bør overvåkes regelmessig med hensyn på endringer i protrombintid eller INR.

Resultater fra en farmakokinetisk interaksjonsstudie hos røykere og ikke-røykende friske frivillige viste at røyking førte til signifikante reduksjoner i AUC_{inf} , C_{max} og plasmakonsentrasjon etter 24 timer (henholdsvis 2,8-, 1,5- og 9-ganger) (se pkt. 5.2). Pasienter som fremdeles røyker, skal derfor oppfordres til å slutte så fort som mulig før behandling med Tarceva igangsettes, da plasmakonsentrasjonen ellers kan reduseres. Den kliniske effekten av redusert eksponering er ikke formelt undersøkt men er sansynligvis klinisk relevant.

Erlotinib er substrat for P-glykoprotein. Samtidig administrering av Pgp-inhibitorer som cyklosporin og verapamil, kan føre til endret distribusjon og/eller endret eliminasjon av erlotinib. Konsekvensene av denne interaksjonen for eksempelvis CNS-toksisitet er ikke klarlagt. Forsiktighet bør utvises i slike situasjoner.

Erlotinib karakteriseres ved redusert løselighet ved pH over 5. Legemidler som endrer pH i øvre del av gastrointestinaltraktus kan derfor endre løseligheten av erlotinib og dermed biotilgjengeligheten. Samtidig administrering av erlotinib og omeprazol, en protonpumpehemmer (PPI), reduserte eksponeringen (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for erlotinib med henholdsvis 46% og 61%. Det var ingen endring i T_{max} eller halveringstid. Samtidig administrering av Tarceva og 300 mg ranitidin, en H₂-reseptorantagonist, reduserte eksponeringen av erlotinib (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med henholdsvis 33 % og 54 %. En økning av Tarceva-dosen ved kombinasjon med slike legemidler vil sannsynligvis ikke kompensere for redusert eksponering. Når Tarceva ble dosert 2 timer før eller 10 timer etter ranitidin 150 mg to ganger daglig, ble imidlertid erlotinib eksponeringen (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) kun redusert med henholdsvis 15 % og 17 %. Effekten av syrenøytraliserende midler på absorpsjonen av erlotinib er ikke undersøkt, men absorpsjonen kan bli redusert og medføre lavere plasmakonsentrasjoner. Oppsummert bør kombinasjonen erlotinib og protonpumpehemmere unngås. Dersom samtidig bruk av syrenøytraliserende midler anses nødvendig ved behandling med Tarceva, bør de tas minst 4 timer før eller 2 timer etter den daglige dosen med Tarceva. Dersom bruk av ranitidin vurderes, bør Tarceva tas minst 2 timer før eller 10 timer etter ranitidin.

I en fase IB studie var det ingen signifikant effekt av gemcitabin på farmakokinetikken for erlotinib, og heller ingen signifikant effekt av erlotinib på farmakokinetikken for gemcitabin.

Erlotinib øker platinum konsentrasjoner. I en klinisk studie førte samtidig bruk av erlotinib og carboplatin og paklitaxel til en økning i total platinum AUC_{0-48} på 10,6 %. Selv om denne økningen er statistisk signifikant, er ikke størrelsen på endringen vurdert som klinisk relevant. I klinisk praksis kan det være andre ko-faktorer som medfører en økt eksponering til karboplatin lignende nyresvikt. Det var ingen signifikante effekter av karboplatin eller paklitaxel på farmakokinetikken for erlotinib.

Kapecitabin kan øke erlotinib konsentrasjoner. Når erlotinib ble gitt i kombinasjon med kapecitabin, var det en statistisk signifikant økning i erlotinib AUC og en ”borderline” økning i C_{max} , ved sammenligning med verdier observert i en annen studie hvor erlotinib ble gitt som eneste legemiddel. Det var ingen signifikante effekter av erlotinib på farmakokinetikken for kapecitabin.

4.6 Graviditet og amming

Det finnes ingen data fra bruk av erlotinib på gravide kvinner. Dyrestudier har vist en viss reproduksjonstoksisk effekt (se punkt 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder må frarådes å bli gravide under behandling med Tarceva. Adekvat prevensjon må benyttes under behandlingen og minst 2 uker etter avsluttet terapi. Behandling av gravide kvinner skal kun fortsettes hvis den potensielle nytteverdien for moren overstiger risikoen for fosteret.

Det er ukjent om erlotinib utskilles i morsmelk. På grunn av potensiell risiko for barnet, bør mødre frarådes å amme mens de bruker Tarceva.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det har ikke vært utført studier vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Erlotinib er ikke assosiert med redusert mental kapasitet.

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungekreft (Tarceva administrert som monoterapi):

I en randomisert dobbelt-blind studie (BR 21; Tarceva administrert som andrelinje-behandling), var utslett (75 %) og diaré (54 %) de vanligste rapporterte bivirkninger. De fleste hadde alvorlighetsgrad 1/2, uten behov for intervensjon. Utslett og diaré av grad 3/4 forekom hos henholdsvis 9 % og 6 % av pasientene behandlet med Tarceva, og resulterte begge i avbrudd i behandlingen hos 1 % av pasientene. Dosereduksjon pga utslett og diaré var nødvendig for henholdsvis 6 % og 1 % av pasientene. I studie BR.21 var mediantid for første forekomst av utslett 8 dager, og for diaré 12 dager.

Vanligvis er utslett av typen mildt til moderat erytematøst og papulopustulært utslett, som kan oppstå eller forverres på soleksponte hudområder. For pasienter som er eksponert for sollys, anbefales beskyttende klær og/eller bruk av solfaktor (for eksempel mineral-holdig solkrem).

Bivirkninger som forekom hyppigere (≥ 3 %) hos pasienter som fikk Tarceva sammenlignet med placebogruppen i den pivotale studien BR.21, og hos minst 10 % av pasientene i Tarceva-gruppen, er oppsummert etter toksisitetskriteriene fra National Cancer Institute (NCI-CTC) i tabell 1.

Tabell 1. Svært vanlige bivirkninger i studien BR.21

NCI-CTC grad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
Totalt antall pasienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>						
Infeksjon*	24	4	0	15	2	0
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
<i>Øyesykdommer</i>						
Konjunktivitt	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Dyspné	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0

NCI-CTC grad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Oppkast	23	2	<1	19	2	0
Stomatitt	17	<1	0	3	0	0
Buksmerter	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Hudtørrhet	12	0	0	4	0	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Tretthet	52	14	4	45	16	4

* Alvorlige infeksjoner, med eller uten nøyotropeni, har inkludert pneumoni, sepsis og cellulitt.

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

I en annen dobbelt-blind, randomisert, placebokontrollert fase-III-studie BO18192 (SATURN); ble Tarceva gitt som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi. SATURN omfattet 889 pasienter med alvorlig lokalavansert, residiverende eller metastatisk NSCLC, der Tarceva ble gitt umiddelbart etter førstelinje standard platinbasert kjemoterapi. Ingen nye sikkerhetsrisikoer ble identifisert.

De mest frekvente bivirkningene hos pasienter behandlet med Tarceva i studie BO18192, var utslett og diaré (henholdsvis 49% og 20% når alle alvorlighetsgrader er inkludert), de fleste var av grad 1 eller 2 og håndterbare uten behandling. Utslett og diaré av grad 3 oppstod hos henholdsvis 6% og 2% av pasientene. Ingen utslett eller diaré av grad 4 ble observert. Utslett og diaré resulterte i seponering av Tarceva hos henholdsvis 1% og <1% av pasientene. Dosemodifikasjoner (seponering eller modifikasjon) på grunn av utslett og diaré var nødvendig hos henholdsvis 8,3% og 3% av pasientene.

Pankreascancer (Tarceva administrert sammen med gemcitabin):

De vanligste rapporterte bivirkningene i den pivotale studien PA.3 hos pankreascancer pasienter som fikk Tarceva pluss gemcitabin var kronisk tretthet, utslett og diare. I Tarceva pluss gemcitabin-armen var både grad 3/4 utslett og diaré rapportert hos 5 % av pasientene. Mediantid før første forekomst av utslett og diaré var henholdsvis 10 dager og 15 dager. Utslett og diaré resulterte i dosereduksjon hos 2 % av pasientene, og resulterte i avbrudd i studien hos opptil 1 % av pasientene som fikk Tarceva pluss gemcitabin.

Bivirkninger som forekom hyppigere (≥ 3 %) hos pasienter behandlet med Tarceva 100 mg pluss gemcitabin enn i placebo pluss gemcitabin-gruppen i den pivotale studien PA.3, og hos minst 10 % av pasientene i Tarceva 100 mg pluss gemcitabin-gruppen, er oppsummert etter toksisitetskriteriene fra National Cancer Institute (NCI-CTC) i tabell 2.

Tabell 2. Svært vanlige bivirkninger i studien PA.3 (100 mg kohort)

NCI-CTC grad	Erlotinib N=259			Placebo N=256		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
Totalt antall pasienter med bivirkninger	99	48	22	97	48	16
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>						
Infeksjon*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Vekttap	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiatriske lidelser</i>						
Depresjon	19	2	0	14	<1	0
<i>Nevrologiske sykdommer</i>						
Hodepine	15	<1	0	10	0	0
Nevropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Hoste	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitt	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett***	69	5	0	30	1	0
Alopesi	14	0	0	11	0	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Pyreksi	36	3	0	30	4	0
Kronisk tretthet	73	14	2	70	13	2
Stivhet	12	0	0	9	0	0

*Alvorlige infeksjoner, med eller uten nøytropeni, inkluderer pneumoni, sepsis og cellulitt.

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

Andre observasjoner:

Sikkerhetsvurderingen for Tarceva er basert på data fra flere enn 1200pasienter som fikk minst en dose 150 mg Tarceva monoterapi og flere enn 300 pasienter som fikk Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombinasjon med gemcitabin.

Følgende betegnelser brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: Svært vanlige (>1/10); vanlige (>1/100, <1/10); mindre vanlige (>1/1.000, <1/100); sjeldne (>1/10.000, <1/1000); svært sjeldne (<1/10.000) inkludert isolerte rapporter.

Følgende bivirkninger har vært observert hos pasienter som fikk Tarceva administrert som monoterapi og pasienter som fikk Tarceva i kombinasjon med kjemoterapi.

Svært vanlige bivirkninger er presentert i tabell 1 og 2, bivirkninger med andre frekvenskategorier er oppsummert under:

Gastrointestinale sykdommer:

- Vanlige:* Gastrointestinal blødning. I kliniske studier noen tilfeller vært assosiert med samtidig inntak av warfarin (se også punkt 4.5), eller med samtidig bruk av NSAIDs.
- Mindre vanlige:* Gastrointestinale perforasjoner.

Hud- og underhudssykdommer:

- Vanlige:* Alopeci.
- Vanlige (i PA.3):* Tørr hud.
- Vanlige:* Paronyki (hovedsaklig ikke alvorlig)
- Mindre vanlige:* Hirsutisme, forandringer i øyebryn og sprø og løse negler
- Mindre vanlige:* Milde hudreaksjoner som hyperpigmentering.
- Svært sjeldne:* Tilfeller som tyder på Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller var dødlige.

Sykdommer i lever og galleveier:

- Svært vanlige (i PA.3)*
- Vanlige (i BR.21):* Unormale leverfunksjonsverdier (herunder økt alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT], bilirubin), vanligvis milde eller moderate i alvorlighetsgrad, forbigående av natur eller assosiert med levermetastase.
- Sjeldne:* Sjeldne tilfeller av leversvikt (inkludert dødsfall) har vært rapportert ved bruk av Tarceva. Medvirkende årsaker har inkludert tidligere leversvikt eller samtidig levertoksisk medisinerings (se pkt. 4.4)

Øyesykdommer:

- Vanlige:* Keratitt.
- Vanlige:* Konjunktivitt i studie PA.3.
- Mindre vanlige:* Forandringer av øyevippene (inkludert innvokste øyevipper, kraftig vekst og fortykning av øyevippene).
- Svært sjeldne:* Korneale sår og perforasjoner.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

- Vanlige:* Epistakse.
- Mindre vanlige:* Alvorlig interstitiell lungesykdom (ILD), inkludert dødsfall, hos pasienter som fikk Tarceva for behandling av NSCLC eller andre avanserte solide tumorer (se punkt 4.4).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser Tarceva på opptil 1000 mg erlotinib hos friske personer og opptil 1600 mg hos kreftpasienter har vært tolerert. Gjentatte doser på 200 mg to ganger daglig hos friske personer ble dårlig tolerert etter bare et par dagers administrering. Basert på data fra disse studiene kan alvorlige bivirkninger som diaré, utslett og muligens økt aktivitet av leveraminotransaminaser oppstå når anbefalt dose overstiges. Dersom man har mistanke om overdosering, bør Tarceva holdes tilbake og symptomatisk behandling innledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, ATC-kode: L01XE03

Erlotinib er en epidermal vekstfaktorreseptor/human epidermal vekstfaktorreseptor type 1 (EGFR også kjent som HER1)-tyrosinkinaseinhibitor. Erlotinib er en potent hemmer av den intracellulære fosforylering av EGFR. EGFR er uttrykt på celleoverflaten hos normale celler og kreftceller. I pre-kliniske modeller resulterte inhibering av EGFR-fosfotyrosin til stopp i celleproliferasjonen og/eller celledød.

Ikke-småcellet lungekreft (Tarceva administrert som monoterapi):

Vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi:

Effekt og sikkerhet for Tarceva som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi mot NSCLC ble dokumentert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (BO18192, SATURN). Denne studien ble utført på 889 pasienter med lokaltavansert eller metastatisk NSCLC som ikke hadde progresjon etter 4 sykler med platinbasert dublett kjemoterapi. Pasientene ble randomisert 1:1 til å få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt én gang daglig inntil sykdomsprogressjon. Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) hos alle pasienter og hos pasienter med EGFR IHC positiv tumor. Demografiske parametre og sykdomsutbredelse var godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Pasienter med ECOG PS>1, betydelige hepatiske eller renale komorbiditeter, var ikke inkludert i studien.

Resultater fra –ITT-populasjonen (” intent-to-treat”):

Den primære PFS-analysen hos alle pasienter (n=889) viste en ”hazard ratio” (HR) på 0,71 (95% KI, 0,62 to 0,82; p<0,0001) for Tarceva-gruppen i forhold til placebo-gruppen. Gjennomsnittlig PFS var 22,4 uker i Tarceva-gruppen sammenlignet med 16,0 uker i placebo-gruppen. PFS-resultatene ble bekreftet av en uavhengig gjennomgang av scanningene. Data på livskvalitet tyder ikke på at erlotinib har negativ effekt sammenlignet med placebo.

En PFS HR på 0.69 (95% KI, 0.58 til 0.82; p < 0.0001) ble observert i den ko-primære pasientpopulasjonen med EGFR IHC-positive tumorer (n=621). Den gjennomsnittlige PFS var 22.8 uker i Tarceva-gruppen (intervall 0.1 til 78.9 uker) sammenlignet med 16,2 uker i placebo-gruppen (fra 0,1 til 88,1 uker). Andelen av pasienter med progresjonsfri overlevelse ved 6 måneder var henholdsvis 27% og 16% for Tarceva og placebo.

Med hensyn til det andre endepunktet, total overlevelse, var HR 0,81 (95% KI, 0,70 til 0,95; p=0,0088). Median total overlevelse var 12,0 måneder i Tarceva-gruppen versus 11,0 måneder i placebo-gruppen.

Pasienter med EGFR-aktive mutasjoner hadde størst effekt (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % KI, 0.04 til 0.25; p<0.0001). Hos pasienter med EGFR vill-type tumor (n=388), var PFS HR 0.78 (95% KI, 0.63 til 0.96; p=0.0185) og HR for den totale overlevelsen 0.77 (95% KI, 0.61 til 0.97; p=0.0243).

- Pasienter med stabil sykdom (SD) etter kjemoterapi:

Pasienter med stabil sykdom (SD) (n=487) hadde PFS HR på 0.68 (95% KI, 0.56 til 0.83; p<0.0001; median 12,1 uker for Tarceva-gruppen og 11,3 uker for placebo-gruppen) og en HR for total overlevelse på 0.72 (95% KI, 0.59 til 0.89; p= 0.0019; median 11.9 måneder for Tarceva-gruppen og 9.6 måneder for placebo-gruppen).

Man undersøkte effekten på total overlevelse i forskjellige subgrupper av pasienter med stabil sykdom som fikk Tarceva. Det var ikke store kvalitative forskjeller mellom pasienter med skvamøst cellecarcinom (HR 0.67, 95% KI, 0.48-0.92) og ikke-skvamøst cellecarcinom (HR 0.76, 95% KI 0.59-1.00) eller mellom pasienter med EGFR-aktive mutasjoner (HR 0.48, 95% 0.14-1.62) og uten EGFR-aktive mutasjoner (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Behandling etter at minst ett tidligere kjemoterapiregime har feilet:

Effekt og sikkerhet for Tarceva som andre-/ tredjelinje behandling ble dokumentert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (BR.21) med 731 pasienter med lokalt avansert eller metastatisk NSCLC etter minst ett tidligere mislykket kjemoterapi-regime. Pasientene ble randomisert 2:1 til å få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt en gang daglig. Endepunktene i studien omfattet total overlevelse, progresjonsfri overlevelse (PFS), responsrate, responsvarighet, tid før forverring av lungekreftrelaterte symptomer (hoste, dyspné og smerte), og sikkerhet. Primært endepunkt var overlevelse.

Demografiske karakteristikk var godt balansert mellom de to behandlingsgruppene. Om lag to tredjedeler av pasientene var menn, ca en tredjedel hadde ECOG-status 2 som utgangspunkt, og 9 % hadde ECOG-status 3. 93 % og 92 % av alle pasientene i henholdsvis Tarceva- og placebo-gruppen hadde tidligere fått et platina-regime, og henholdsvis 36 % og 37 % av alle pasientene hadde tidligere fått taxaner.

Justert "hazard ratio" (HR) for død i Tarceva-gruppen i forhold til placebo-gruppen var 0,73 (95 % KI, 0,60 til 0,87) ($p=0,001$). Etter 12 måneder var 31,2 % av pasientene i Tarceva-gruppen og 21,5 % i placebo-gruppen i live. Median total overlevelse var 6,7 måneder i Tarceva-gruppen (95 % KI, 5,5 til 7,8 måneder) sammenlignet med 4,7 måneder i placebo-gruppen (95 % KI, 4,1 til 6,3 måneder).

Effekten på total overlevelse ble undersøkt hos forskjellige subgrupper av pasienter. Effekten av Tarceva på total overlevelse var tilsvarende hos pasienter som i utgangspunktet hadde funksjonstatus (ECOG) på 2-3 (HR=0,77, KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR=0,73, 0,6-0,9), menn (HR=0,76, KI 0,6-0,9) eller kvinner (HR=0,80, KI 0,6-1,1), pasienter < 65 år (HR=0,75, KI 0,6-0,9) eller eldre (HR 0,79, KI 0,6-1,0), pasienter behandlet med ett tidligere regime (HR=0,76, KI 0,6-1,0) eller flere regimer (HR=0,75, KI 0,6-1,0), kaukasiere (HR=0,79, KI 0,6-1,0) eller asiater (HR=0,61, 0,4-1,0), pasienter med adenocarcinom (HR=0,71, KI 0,6-0,9) eller skvamøscellecarcinom (HR=0,67, KI 0,5-0,9), men ikke hos pasienter med andre histologier (HR 1,04, KI 0,7-1,5), pasienter med sykdomsstadium 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,92, KI 0,7-1,2) eller sykdomsstadium < 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,65, 0,5-0,8). Pasienter som aldri hadde røykt hadde mye bedre nytte av erlotinib (overlevelse HR=0,42, KI 0,28-0,64) sammenlignet med røykere eller tidligere røykere (HR=0,87, KI 0,71-1,05).

Hos 45 % av pasientene med kjent EGFR-ekspresjonsstatus, var "hazard ratio" 0,68 (KI 0,49-0,94) for pasienter med EGFR-positive tumorer og 0,93 (KI 0,63-1,36) for pasienter med EGFR-negative tumorer (definert ved IHC ved bruk av EGFR pharmDx kit og definisjon av EGFR-negative som mindre enn 10% tumorcelle-farging). Hos de resterende 55 % av pasientene med ukjent EGFR-ekspresjonsstatus, var "hazard ratio" 0,77 (KI 0,61-0,98).

Median PFS var 9,7 uker i Tarceva-gruppen (95 % KI, 8,4 til 12,4 uker) sammenlignet med 8,0 uker i placebo-gruppen (95 % KI, 7,9 til 8,1 uker).

Objektiv responsrate etter RECIST var i Tarceva-gruppen 8,9 % (95 % KI, 6,4 til 12,0 %). De første 330 pasientene ble vurdert sentralt (responsrate 6,2%); 401 pasienter ble vurdert av utprøver (responsrate 11,2%).

Median responsvarighet var 34,3 uker, varierende fra 9,7 til 57,6 uker eller mer. Andelen pasienter som opplevde fullstendig respons, delvis respons eller stabil sykdom var 44,0 % og 27,5 % i henholdsvis Tarceva- og placebo-gruppen ($p=0,004$).

Det ble også observert en overlevelsesgevinst fra Tarceva hos pasienter som ikke hadde en objektiv tumorrespons (med RECIST). Dette ble vist ved "hazard ratio" for død på 0,82 (95% KI, 0,68 til 0,99) blant pasienter som i beste fall responderte med stabil sykdom eller sykdomsprogresjon.

Tarceva resulterte i symptomgevinst ved å signifikant øke tid før forverring av hoste, dyspné og smerte, i forhold til placebo.

Pankreascancer (Tarceva administrert sammen med gemcitabin i studie PA.3):

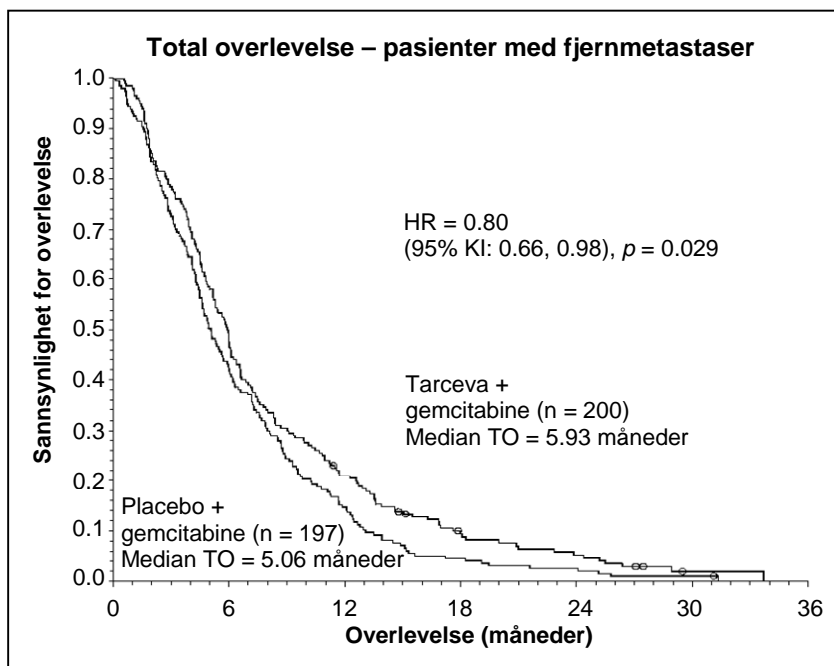
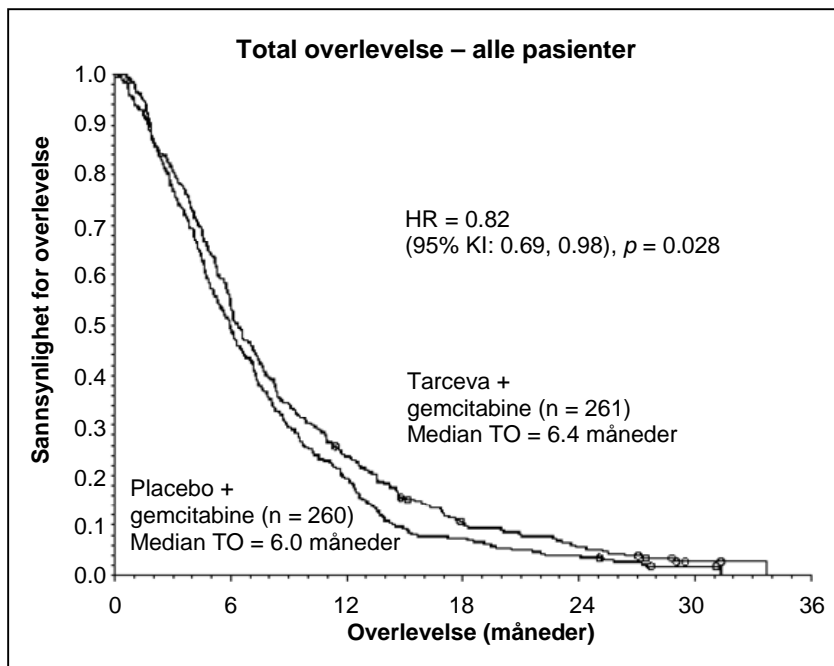
Effekt og sikkerhet for Tarceva i kombinasjon med gemcitabin som førstelinje behandling ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med pasienter med lokalt avansert, ikke-operabel eller metastatisk pankreascancer. Pasientene ble randomisert til å få Tarceva eller placebo en gang daglig etter et kontinuerlig skjema pluss gemcitabin iv (1000 mg/m², syklus 1 – dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 i en 8 ukers syklus; syklus 2 og påfølgende sykluser – dag 1, 8 og 15 i en 4 ukers syklus (godkjent dose og skjema ved pankreascancer, se preparatomtalen for gemcitabin). Tarceva eller placebo ble tatt oralt en gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Primært endepunkt var total overlevelse.

”Baseline” demografi og sykdoms-karakteristikker for pasientene var like i de to behandlingsgruppene, 100 mg Tarceva pluss gemcitabin eller placebo pluss gemcitabin, med unntak av en noe større andel kvinner i erlotinib/gemcitabin armen sammenlignet med placebo/gemcitabin armen:

”Baseline”	Tarceva	Placebo
Kvinner	51%	44%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 0	31%	32%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 1	51%	51%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 2	17%	17%
Metastatisk sykdom ved ”baseline”	77%	76%

Overlevelse ble målt i ”intention-to-treat” populasjonen basert på oppfølgingsdata for overlevelse. Resultater er presentert i tabellen under (resultatene for gruppen med metastatisk og lokalt fremskreden sykdom er hentet ut fra en eksplorativ subgruppe analyse).

Utfall	Tarceva (måned)	Placebo (måned)	Δ (måned)	KI av Δ	HR	KI av HR	p-verdi
Total populasjon							
Median total overlevelse	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Gj.snittlig total overlevelse	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastatisk populasjon							
Median total overlevelse	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Gj.snittlig total overlevelse	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populasjon med lokalt fremskreden sykdom							
Median total overlevelse	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Gj.snittlig total overlevelse	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



I en post-hoc analyse hadde pasienter med god klinisk status i utgangspunktet (lav smerteintensitet, god livskvalitet og god PS) best nytte av Tarceva. God nytte har først og fremst sammenheng med lav skår for smerteintensitet.

I en post-hoc analyse hadde pasienter som fikk Tarceva og som utviklet utslett en lengre total overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke fikk utslett (median OS 7,2 måneder versus 5 måneder; HR: 0,61).

90 % av pasientene som fikk Tarceva utviklet utslett i løpet av de første 44 dagene. Median tid til utvikling av utslett var 10 dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Etter peroralt inntak oppnås "peak" plasmakonsentrasjon etter ca 4 timer. En studie hos friske frivillige ga et estimat for absolutt biotilgjengelighet på 59 %. Eksponeringen etter peroralt inntak kan øke med samtidig matinntak.

Distribusjon: Erlotinib har et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 232 l og distribueres inn i tumorvev hos mennesker. I en studie der 4 pasienter (3 med ikke-småcellet lungekreft [NSCLC] og 1 med larynx-kreft) daglig fikk 150 mg Tarceva peroralt, viste prøver tatt ved kirurgisk eksisjon på 9. behandlingsdag, tumorkonsentrasjoner av erlotinib på gjennomsnittlig 1,185 ng/g vev. Dette tilsvarer et totalt gjennomsnitt på 63 % (fra 5 til 161 %) av observerte høyeste plasmakonsentrasjoner ved "steady-state". De primære aktive metabolittene var til stede i tumor i konsentrasjoner på gjennomsnittlig 160 ng/g vev, hvilket korresponderte med et totalt gjennomsnitt på 113 % (fra 88 til 130 %) av observert høyeste plasmakonsentrasjoner ved "steady-state". Plasma-protein-binding er ca 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1-surt-glykoprotein (AAG).

Metabolisme: Erlotinib metaboliseres hos menneske av hepatiske cytokromer i leveren, primært CYP3A4 og i noe mindre grad CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunge og 1B1 i tumorvev bidrar muligens til metabolsk clearance av erlotinib.

Man har identifisert tre hovedveier for metabolisme: 1) O-demetylering av en eller begge sidekjerder, etterfulgt av oksidering til karboksylsyrer, 2) oksidering av acetylendelen etterfulgt av hydrolyse til arylkarbolyksylsyrer, og 3) aromatisk hydroksylering av fenyl-acetylendelen. De primære metabolittene av erlotinib, OSI-420 og OSI-413, dannes ved O-demetylering av en av sidekjedene og har tilsvarende potens som erlotinib i prekliniske *in vitro* prøver og tumormodeller *in vivo*. De gjenfinnes i plasma ved nivåer <10 % av erlotinib, og har tilsvarende farmakokinetikk som erlotinib.

Eliminasjon: Erlotinib utskilles hovedsakelig som metabolitter via faeces (>90 %), mens utskilling via nyrene kun svarer for en liten del (ca 9 %) av en dose gitt peroralt. Mindre enn 2 % av peroral dose utskilles som uforandret substans. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av 591 pasienter som fikk en enkeltdose Tarceva, viser en gjennomsnittlig clearance på 4,47 l/time med en median halveringstid på 36,2 timer. Det er derfor forventet at "steady-state" plasmakonsentrasjon nås i løpet av 7-8 dager.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner:

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser har man ikke observert klinisk signifikant sammenheng mellom forventet clearance og pasientens alder, kroppsvekt, kjønn eller etnisitet. Pasientfaktorer som korrelerte med farmakokinetikken for erlotinib var total serum-bilirubin, AAG og hvorvidt pasienten fortsatt røykte. Økte serumkonsentrasjoner av total bilirubin og AAG-konsentrasjoner ble assosiert med redusert clearance av erlotinib. Dette ble bekreftet i en farmakokinetikkstudie hos ikke-røykere og sigarett-røykende friske personer som fikk en enkeltdose med 150 mg erlotinib. Geometrisk gjennomsnitt for C_{max} var 1056 ng/ml hos ikke-røykere og 689 ng/ml hos røykere med et gjennomsnittlig forhold mellom røykere og ikke røykere på 65,2 % (95 % KI: 44,3 til 95,9, $p=0,031$). Geometrisk gjennomsnitt for AUC_{0-inf} var 18726 ng time/ml hos ikke-røykere og 6718 ng time/ml hos røykere med et gjennomsnittsforshold på 35,9 % (95 % KI: 23,7 til 54,3, $p>0,0001$). Geometrisk gjennomsnitt for $C_{24\text{ timer}}$ var 288 ng/ml hos ikke-røykere og 34,8 ng/ml hos røykere med et gjennomsnittsforshold på 12,1 % (95 % KI: 4,82 til 30,2, $p=0,0001$).

I den pivotale fase III studien ved NSCLC, hadde nåværende røykere en erlotinib "trough" plasmakonsentrasjon på 0,65 µg/ml (n=16) ved "steady state", hvilket var omtrent halvparten av konsentrasjonen hos tidligere røykere eller pasienter som aldri hadde røkt (1,28 µg/ml, n=108). Denne effekten var forbundet med en økning på 24 % i erlotinib "plasma clearance". I en fase I doseeskaleringsstudie hos røykere med NSCLC, indikerte farmakokinetiske analyser ved "steady state" en doseproposjonal økning i erlotinib eksponering når dosen av Tarceva ble økt fra 150 mg til den maksimale tolererte dosen på 300 mg. Ved en dose på 300 mg var "trough" plasmakonsentrasjon 1,22 µg/ml (n=17) hos nåværende røykere i denne studien.

Basert på resultatene fra farmakokinetikkstudiene bør pasienter som røyker, rådes til å stumpe røyken mens de behandles med Tarceva, da plasmakonsentrasjonene ellers kan reduseres.

Basert på resultatene fra den farmakokinetiske populasjonsstudien synes det som om opioider øker eksponeringen med ca 11 %.

En annen farmakokinetisk populasjonsanalyse som omfatter erlotinib data fra 204 pankreascancer pasienter som fikk erlotinib pluss gemcitabin, ble utført. Denne analysen viste at kovarianter som påvirker erlotinib "clearance" hos pasienter fra pancreascancer studien var like med de som ble sett i den foregående monoterapi farmakokinetikk analysen. Ingen nye kovarianteffekter ble identifisert. Samtidig administrasjon av gemcitabin hadde ingen effekt på erlotinib "clearance".

Det er ikke gjort spesielle studier hos barn eller eldre.

Redusert leverfunksjon: Erlotinib skilles hovedsakelig ut gjennom leveren. Hos pasienter med solid tumor og moderat redusert leverfunksjon (Child-Pugh skår 7-9) var gjennomsnittlig geometrisk erlotinib AUC_{0-t} og C_{max} henholdsvis 27000 ng-time/ml og 805 ng/ml, sammenlignet med 29300 ng-time/ml og 1090 ng/ml hos pasienter med adekvat leverfunksjon, inkludert pasienter med primær lever cancer eller hepatiske metastaser. Selv om C_{max} var statistisk signifikant lavere hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon, anses ikke denne forskjellen som klinisk relevant. Man har ingen data på hvorvidt alvorlig leverdysfunksjon påvirker farmakokinetikken for erlotinib. I farmakokinetiske populasjonsanalyser har man assosiert økte serumkonsentrasjoner av total bilirubin med en langsommere clearance av erlotinib.

Redusert nyrefunksjon: Erlotinib og dets metabolitter blir ikke signifikant utskilt via nyrene, da mindre enn 9 % av en enkeltdose utskilles i urin. I farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ikke observert noe signifikant forhold mellom erlotinib-clearance og kreatinin-clearance men det er ingen tilgjengelige data for pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kroniske doseeffekter observert i minst én dyreart eller studie inkluderer: effekt på kornea (atropi, sårdannelse), hud (follikulær degenerering og inflammasjon, rødme og alopesi), ovarier (atropi), lever (levernekrose), nyrer (renal papillær nekrose og tubulær dilatasjon) og gastrointestinaltraktus (forsinket tømming, diaré). Parameterne for røde blodlegemer gikk ned, og hvite blodlegemer økte, særlig nøytrofiler. Det oppsto behandlingsrelatert økning i ALAT, ASAT og bilirubin. Disse funnene ble observert ved eksponering godt under klinisk relevant eksponering.

Ut fra virkningsmekanisme er erlotinib potensielt teratogent. Data fra reproduksjonstoksisitetstester hos rotte og kanin ved dosering opp mot maksimal tolerert dose og/eller toksiske doser hos moren, viste reproduksjonstoksisitet (embryotoksisitet hos rotte, embryoresorpsjon og fetotoksisitet hos kanin) og utviklingstoksisitet (reduksjon i vekst og overlevelse hos rotte), men effekten var ikke teratogen og påvirket ikke fertiliteten. Disse funnene ble observert ved klinisk relevant eksponering.

Erlotinib testet negativt i konvensjonelle gentoksisitetsstudier. Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

En mild fototoksisk hudreaksjon ble observert hos rotter etter UV-stråling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Natriumstivelseglykolat type A

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat (E470 b)

Tablettovertrekk:

Hydroksypropylcellulose (E463)

Titandioksid (E171)

Makrogol

Hypromellose (E464)

Grått påtrykk:

Skjellakk (E904)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, svart (E172)

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC blisterpakning med 30 tabletter forseglet i aluminiumsfolie.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/002/NO

9. FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19. september 2005

10. OPPDATERINGSDATO

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tarceva 150 mg

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer: se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Hvite til gulaktige, runde, bikonvekse tabletter påtrykt 'Tarceva 150' og logo i brunt på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):

Tarceva er indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med stabil sykdom etter 4 sykler med standard platinbasert førstelinje kjemoterapi.

Tarceva er også indisert for behandling av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter minst et tidligere mislykket kjemoterapiregime.

Når Tarceva forskrives, bør det tas hensyn til faktorer forbundet med forlenget overlevelse. Det er ikke dokumentert overlevelsesgevinster eller andre klinisk relevante effekter av behandlingen hos pasienter med EGFR-negative tumorer (se pkt 5.1).

Pankreascancer:

Tarceva i kombinasjon med gemcitabine er indisert for behandling av pasienter med metastatisk pankreascancer.

Når Tarceva skal forskrives, bør faktorer som forbindes med forlenget overlevelse tas med i vurderingen (se pkt 4.2 og 5.1).

Det er ikke vist økt overlevelse for pasienter med lokalt fremskreden sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tarceva skal overvåkes av lege med erfaring med anticancer behandling.

Ikke-småcellet lungekreft:

Anbefalt daglig dose Tarceva er 150 mg som tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat.

Pankreascancer:

Anbefalt daglig dose Tarceva er 100 mg som tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat, i kombinasjon med gemcitabin (se preparatomtalen for gemcitabin under indikasjonen pankreascancer). Hos pasienter som ikke får utslett i løpet av de første 4-8 ukene av behandlingen, bør videre behandling med Tarceva revurderes (se pkt 5.1).

Når dosejustering er nødvendig, reduseres dosen i trinn på 50 mg (se punkt 4.4). Tarceva er tilgjengelig i styrkene 25 mg, 100 mg og 150 mg. Samtidig bruk av CYP3A4-substrater og -modulatorer kan medføre behov for dosejustering (se punkt 4.5).

Redusert leverfunksjon: Erlotinib elimineres ved levermetabolisme og galleekskresjon. Selv om erlotinib eksponering var lik hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh skår 7-9) sammenlignet med pasienter med adekvat leverfunksjon, bør forsiktighet utvises ved administrering av Tarceva til pasienter med redusert leverfunksjon. Dosereduksjon eller seponering av Tarceva bør vurderes hvis alvorlige bivirkninger oppstår. Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (ASAT og ALAT $\geq 5 \times \text{ULN}$). Tarceva anbefales ikke gitt til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se punkt 5.2.)

Redusert nyrefunksjon: Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon (serumkreatininkonsentrasjon $>1,5$ ganger øvre normalgrense). Basert på farmakokinetiske data er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild eller moderat redusert nyrefunksjon (se punkt 5.2). Bruk av Tarceva hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon anbefales ikke.

Barn: Sikkerhet og effekt av erlotinib er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år. Tarceva anbefales ikke brukt til barn.

Røykere: Det er vist at sigarettøyking reduserer eksponering av erlotinib med 50-60%. Maksimal tolerert dose av Tarceva var 300 mg hos NSCLC-pasienter som røyker sigaretter. Effekt og langtidssikkerhet av en dose høyere enn anbefalt startdose hos pasienter som fortsetter å røyke sigaretter er ikke etablert (se pkt 4.5 og 5.2). Røykere bør derfor rådes til å slutte å røyke, da plasmakonsentrasjonen av erlotinib er redusert hos røykere sammenlignet med ikke-røykere.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig hypersensitivitet overfor erlotinib eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potente indukere av CYP3A4 kan redusere effekten av erlotinib, mens potente inhibitorer av CYP3A4 kan gi økt toksisitet. Samtidig behandling med slike legemidler bør unngås (se punkt 4.5). Røykere bør rådes til å slutte å røyke, da plasmakonsentrasjonen av erlotinib hos røykere er redusert sammenlignet med ikke-røykere. Graden av reduksjon er sannsynligvis klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD) lignende tilfeller, inkludert dødsfall, har vært rapportert som en sjelden bivirkning hos pasienter som har fått Tarceva for behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), pankreascancer eller andre avanserte solide tumorer. I den pivotale studien BR.21 ved NSCLC var forekomsten av ILD-lignende tilfeller (0,8 %) den samme i placebo- som i Tarceva-gruppen. I pankreascancerstudien i kombinasjon med gemcitabin, var insidensen av ILD-lignende hendelser 2,5 % i Tarceva pluss gemcitabin-gruppen versus 0,4 % i gruppen behandlet med placebo pluss gemcitabin. Total forekomst hos pasienter behandlet med Tarceva i alle studier (herunder ukontrollerte studier og studier med samtidig kjemoterapi) er ca. 0,6 % mot 0,2 % hos pasienter som fikk placebo. Rapporterte diagnoser hos pasienter med mistanke om ILD-lignende hendelser inkluderer pneumonitt, strålingspneumonitt, hypersensitivitetspneumonitt, interstitiell pneumoni, interstitiell lungesykdom, oblitererende bronkiolitt, lungefibrose, akutt respiratorisk stress-syndrom (ARDS), alveolitt og lungeinfiltrasjon. Symptomene startet fra noen få dager til flere måneder etter initiering av Tarceva terapi. Forstyrrende eller medvirkende faktorer, som samtidig eller tidligere kjemoterapi, gjennomført strålebehandling, pre-eksisterende parenkymatøs lungesykdom, metastatisk lungesykdom eller lungeinfeksjoner, forekom ofte.

Hos pasienter som akutt utvikler nye og/eller progressive lungesyntomer uten påvist årsak, som dyspné, hoste og feber, bør behandlingen med Tarceva avbrytes i påvente av diagnostisk utredning. Pasienter som behandles samtidig med erlotinib og gemcitabin bør monitoreres nøye med tanke på utvikling av ILD-lignende toksisitet. Hvis ILD diagnostiseres, bør Tarceva seponeres og egnet behandling påbegynnes (se punkt 4.8).

Diaré har oppstått hos ca. 50 % av pasientene som har fått Tarceva. Moderat eller alvorlig diaré bør behandles med feks. loperamid. I noen tilfeller kan det bli nødvendig med dosereduksjon. I de kliniske studiene ble dosene redusert med 50 mg om gangen. Dosereduksjoner med trinn på 25 mg er ikke undersøkt. Ved alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, anoreksi eller oppkast assosiert med dehydrering, bør behandling med Tarceva avbrytes og egnede tiltak igangsettes for behandling av dehydrering (se punkt 4.8). Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av hypokalemi og nyresvikt (inkludert dødsfall) Noen tilfeller oppsto som følge av dehydrering på grunn av diaré, oppkast og/eller anoreksi, mens andre forekom ved, samtidig kjemoterapi som medvirkende årsak. Ved alvorlig eller vedvarende diaré eller andre forhold som medfører dehydrering, spesielt i pasientgrupper med utløsende risikofaktorer (samtidig medisiner, symptomer eller sykdommer eller andre predisponerende faktorer inkludert høy alder), bør Tarceva-behandlingen avbrytes og intensiv understøttende behandling iverksettes for å rehydrere pasientene intravenøst. I tillegg bør nyrefunksjonen og serum elektrolytter, inkludert kalium, monitoreres hos pasienter med risiko for dehydrering.

Sjeldne tilfeller av leversvikt (inkludert dødsfall) har vært rapportert ved bruk av Tarceva. Medvirkende årsaker inkluderer tidligere leversvikt eller samtidig levertoksisk medisiner. Hos slike pasienter skal derfor regelmessige leverfunksjonstester vurderes. Tarceva doseringen bør avbrytes hvis endringer i leverfunksjonen er alvorlige (se pkt 4.8). Tarceva anbefales ikke gitt til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

Pasienter som behandles med Tarceva har en økt risiko for gastrointestinale perforasjoner, noe som er observert i sjeldne tilfeller. Pasienter som får samtidig behandling med anti-angiogene midler, kortikosteroider, NSAIDs og/eller taxan-basert kjemoterapi eller som har magesår eller divertikulær sykdom i anamnesen, har økt risiko. Tarceva skal seponeres hos pasienter som utvikler gastrointestinale perforasjoner (se pkt 4.8).

Bulløse, blemmete og flassende hudtilstander er rapportert, inkludert veldig sjeldne tilfeller av antatt Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller var dødelige (se pkt 4.8). Behandling med Tarceva skal seponeres hos pasienter som utvikler alvorlige bulløse, blemmete eller flassende hudtilstander.

Veldig sjeldne tilfeller av korneal perforasjon eller ulcerasjon er blitt rapportert ved bruk av Tarceva. Andre øyesykdommer som unormal vekst av øyevipper, keratokonjunktivitt sicca eller keratitt har vært observert ved behandling med Tarceva og kan være potensielle risikofaktorer for korneal perforasjon eller ulcerasjon. Behandling med Tarceva skal seponeres hvis pasienten opplever akutt/forverring av øyelidelser, som for eksempel øyesmerter (se pkt 4.8).

Tablettene inneholder laktose og bør ikke gis til pasienter med sjelden arvelig galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon.

Erlotinib karakteriseres ved redusert løselighet ved pH over 5. Legemidler som endrer pH i øvre del av gastrointestinaltraktus, som protonpumpehemmere, H₂-antagonister og antacida, kan endre løseligheten av erlotinib og dermed biotilgjengeligheten. En økning av Tarceva-dosen ved kombinasjon med slike legemidler, vil sannsynligvis ikke kompensere for redusert eksponering. Kombinasjon av erlotinib og protonpumpehemmere bør unngås. Effekten ved samtidig administrasjon av erlotinib og H₂-antagonister og antacida er ikke kjent, men en redusert biotilgjengelighet er sannsynlig. Disse kombinasjonene bør derfor unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av syrenøytraliserende midler anses nødvendig ved behandling med Tarceva, bør de tas minst 4 timer før eller 2 timer etter den daglige dosen med Tarceva.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Erlotinib er en potent CYP1A1-inhibitor og en moderat CYP3A4- og CYP2C8-inhibitor, og dessuten en potent hemmer av UGT1A1-glukuronidering *in vitro*.

Den fysiologiske betydningen av den potente CYP1A1-hemmingen er ikke kjent da CYP1A1 har svært begrenset forekomst i menneskevev.

Da erlotinib ble administrert samtidig med ciprofloksacin, en moderat CYP1A2-hemmer, økte erlotinib eksponeringen (AUC) signifikant med 39 %, mens det ikke ble funnet noen signifikant endring i C_{max} . På lignende måte ble eksponeringen av den aktive metabolitten økt med ca 60 % og 48 %, for henholdsvis AUC og C_{max} . Klinisk relevans av denne økningen er ikke bestemt. Forsiktighet bør utvises når ciprofloksacin eller potente CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin) kombineres med erlotinib. Dersom det observeres bivirkninger relatert til erlotinib, kan erlotinib-dosen reduseres.

Pre-medisinerer eller samtidig behandling med Tarceva endret ikke "clearance" for prototypiske CYP3A4 substrater, midazolam og erytromycin, men syntes å redusere oral biotilgjengelighet av midazolam med opptil 24 %. I en annen klinisk studie fant man at erlotinib ikke påvirket farmakokinetikken for CYP3A4-/2C8-substratet paklitaxel. Signifikante interaksjoner med "clearance" av andre CYP3A4 substrater er derfor usannsynlig.

Hemming av glukuronidering kan forårsake interaksjoner med legemidler som er substrater av UGT1A1 og bare skiller ut på den måten. Pasienter med lave nivåer av UGT1A1 eller genetiske glukuronideringsforstyrrelser (f.eks. Gilberts sykdom) kan få økte serumkonsentrasjoner av bilirubin og må behandles med forsiktighet.

Erlotinib metaboliseres i leveren av hepatiske cytokromer hos mennesker, særlig CYP3A4 og i noe mindre grad CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme ved CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunge og CYP1B1 i tumorvev kan også potensielt bidra til metabolsk clearance av erlotinib. Mulige interaksjoner kan oppstå med virkestoffer som blir metabolisert av, eller som hemmer eller induserer disse enzymene.

Potente CYP3A4-hemmere reduserer metabolismen av erlotinib, og gir derved økt plasmakonsentrasjon av erlotinib. I en klinisk studie resulterte samtidig bruk av erlotinib og den potente CYP3A4-inhibitoren ketokonazol (200 mg peroralt to ganger daglig i 5 dager) i en økning i eksponeringen av erlotinib (86 % av AUC og 69 % av C_{max}). Man må derfor utvise forsiktighet når erlotinib kombineres med en potent CYP3A4-inhibitor, som f.eks. azol-antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), proteasehemmere, erytromycin eller klaritromycin. Om nødvendig bør erlotinibdosen reduseres, spesielt hvis toksisitet observeres.

Potente CYP3A4-induserende legemidler øker erlotinib-metabolismen og reduserer plasmakonsentrasjonen av erlotinib. I en klinisk studie resulterte samtidig bruk av erlotinib og den potente CYP3A4-induseren rifampicin (600 mg daglig i 7 dager), i en reduksjon av median erlotinib AUC på 69 %. Samtidig administrering av rifampicin og en enkeltdose 450 mg Tarceva resulterte i en gjennomsnittlig erlotinib eksponering (AUC) på 57,5 % av eksponeringen etter en enkeltdose 150 mg Tarceva uten samtidig rifampicin behandling. Samtidig administrering av Tarceva og CYP3A4 hemmere bør derfor unngås. Hos pasienter som trenger samtidig behandling med Tarceva og en potent CYP3A4 hemmer som rifampicin, bør en doseøkning til 300 mg vurderes hvis sikkerheten (inkludert nyre- og leverfunksjoner og serumelektrolytter) følges opp nøye, og hvis dette tolereres bra i mer enn 2 uker bør en ytterligere doseøkning til 450 mg med tett sikkerhetsoppfølging vurderes. Redusert eksponering kan også forekomme med andre induserende legemidler, f.eks. fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesurt (*hypericum perforatum*). Forsiktighet bør utvises når disse virkestoffene kombineres med erlotinib. Alternativ behandling uten potente CYP3A4-induserende legemidler bør om mulig vurderes.

Økning av "International Normalized Ratio" (INR) og antall blødningstilfeller, herunder gastrointestinal blødning, har vært rapportert i kliniske studier, noen assosiert med samtidig inntak av

warfarin (se også punkt 4.8) eller med samtidig inntak av NSAIDs. Pasienter som får warfarin eller andre kumarinderiverte antikoagulantia, bør overvåkes regelmessig med hensyn på endringer i protrombintid eller INR.

Resultater fra en farmakokinetisk interaksjonsstudie hos røykere og ikke-røykende friske frivillige viste at røyking førte til signifikante reduksjoner i AUC_{inf} , C_{max} og plasmakonsentrasjon etter 24 timer (henholdsvis 2,8-, 1,5- og 9-ganger) (se pkt. 5.2). Pasienter som fremdeles røyker, skal derfor oppfordres til å slutte så fort som mulig før behandling med Tarceva igangsettes, da plasmakonsentrasjonen ellers kan reduseres. Den kliniske effekten av redusert eksponering er ikke formelt undersøkt men er sansynligvis klinisk relevant.

Erlotinib er substrat for P-glykoprotein. Samtidig administrering av Pgp-inhibitorer som cyklosporin og verapamil, kan føre til endret distribusjon og/eller endret eliminasjon av erlotinib. Konsekvensene av denne interaksjonen for eksempelvis CNS-toksisitet er ikke klarlagt. Forsiktighet bør utvises i slike situasjoner.

Erlotinib karakteriseres ved redusert løselighet ved pH over 5. Legemidler som endrer pH i øvre del av gastrointestinaltraktus kan derfor endre løseligheten av erlotinib og dermed biotilgjengeligheten. Samtidig administrering av erlotinib og omeprazol, en protonpumpehemmer (PPI), reduserte eksponeringen (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for erlotinib med henholdsvis 46% og 61%. Det var ingen endring i T_{max} eller halveringstid. Samtidig administrering av Tarceva og 300 mg ranitidin, en H₂-reseptorantagonist, reduserte eksponeringen av erlotinib (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med henholdsvis 33 % og 54 %.. En økning av Tarceva-dosen ved kombinasjon med slike legemidler vil sannsynligvis ikke kompensere for redusert eksponering. Når Tarceva ble dosert 2 timer før eller 10 timer etter ranitidin 150 mg to ganger daglig, ble imidlertid erlotinib eksponeringen (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) kun redusert med henholdsvis 15 % og 17 %. Effekten av syrenøytraliserende midler på absorpsjonen av erlotinib er ikke undersøkt, men absorpsjonen kan bli redusert og medføre lavere plasmakonsentrasjoner. Oppsummert bør kombinasjonen erlotinib og protonpumpehemmere unngås. Dersom samtidig bruk av antacida anses nødvendig ved behandling med Tarceva, bør de tas minst 4 timer før eller 2 timer etter den daglige dosen med Tarceva. Dersom bruk av ranitidin vurderes, bør Tarceva tas minst 2 timer før eller 10 timer etter ranitidin.

I en fase IB studie var det ingen signifikant effekt av gemcitabin på farmakokinetikken for erlotinib, og heller ingen signifikant effekt av erlotinib på farmakokinetikken for gemcitabin.

Erlotinib øker platinum konsentrasjoner. I en klinisk studie førte samtidig bruk av erlotinib og carboplatin og paklitaxel til en økning i total platinum AUC_{0-48} på 10,6 %. Selv om denne økningen er statistisk signifikant, er ikke størrelsen på endringen vurdert som klinisk relevant. I klinisk praksis kan det være andre ko-faktorer som medfører en økt eksponering til karboplatin lignende nyresvikt. Det var ingen signifikante effekter av karboplatin eller paklitaxel på farmakokinetikken for erlotinib.

Kapecitabin kan øke erlotinib konsentrasjoner. Når erlotinib ble gitt i kombinasjon med kapecitabin, var det en statistisk signifikant økning i erlotinib AUC og en "borderline" økning i C_{max} , ved sammenligning med verdier observert i en annen studie hvor erlotinib ble gitt som eneste legemiddel. Det var ingen signifikante effekter av erlotinib på farmakokinetikken for kapecitabin.

4.6 Graviditet og amming

Det finnes ingen data fra bruk av erlotinib på gravide kvinner. Dyrestudier har vist en viss reproduksjonstoksisk effekt (se punkt 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder må frarådes å bli gravide under behandling med Tarceva. Adekvat prevensjon må benyttes under behandlingen og minst 2 uker etter avsluttet terapi. Behandling av gravide kvinner skal kun fortsettes hvis den potensielle nytteverdien for moren overstiger risikoen for fosteret.

Det er ukjent om erlotinib utskilles i morsmelk. På grunn av potensiell risiko for barnet, bør mødre frarådes å amme mens de bruker Tarceva.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det har ikke vært utført studier vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Erlotinib er ikke assosiert med redusert mental kapasitet.

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungekreft (Tarceva administrert som monoterapi):

I en randomisert dobbelt-blind studie (BR 21; Tarceva administrert som andrelinje-behandling), var utslett (75 %) og diaré (54 %) de vanligste rapporterte bivirkninger. De fleste hadde alvorlighetsgrad 1/2, uten behov for intervensjon. Utslett og diaré av grad 3/4 forekom hos henholdsvis 9 % og 6 % av pasientene behandlet med Tarceva, og resulterte begge i avbrudd i behandlingen hos 1 % av pasientene. Dosereduksjon pga utslett og diaré var nødvendig for henholdsvis 6 % og 1 % av pasientene. I studie BR.21 var mediantid for første forekomst av utslett 8 dager, og for diaré 12 dager.

Vanligvis er utslett av typen mildt til moderat erytematøst og papulopustulært utslett, som kan oppstå eller forverres på soleksponte hudområder. For pasienter som er eksponert for sollys, anbefales beskyttende klær og/eller bruk av solfaktor (for eksempel mineral-holdig solkrem).

Bivirkninger som forekom hyppigere (≥ 3 %) hos pasienter som fikk Tarceva sammenlignet med placebogruppen i den pivotale studien BR.21, og hos minst 10 % av pasientene i Tarceva-gruppen, er oppsummert etter toksisitetskriteriene fra National Cancer Institute (NCI-CTC) i tabell 1.

Tabell 1. Svært vanlige bivirkninger i studien BR.21

NCI-CTC grad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
Totalt antall pasienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>						
Infeksjon*	24	4	0	15	2	0
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
<i>Øyesykdommer</i>						
Konjunktivitt	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Dyspné	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Oppkast	23	2	<1	19	2	0
Stomatitt	17	<1	0	3	0	0
Buk smerter	11	2	<1	7	1	<1

NCI-CTC grad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Hudtørrhet	12	0	0	4	0	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Tretthet	52	14	4	45	16	4

* Alvorlige infeksjoner, med eller uten nøydropeni, har inkludert pneumoni, sepsis og cellulitt.

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

I en annen dobbelt-blind, randomisert, placebokontrollert fase-III-studie BO18192 (SATURN); ble Tarceva gitt som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi. SATURN omfattet 889 pasienter med alvorlig lokalavansert, residiverende eller metastatisk NSCLC, der Tarceva ble gitt umiddelbart etter førstelinje standard platinbasert kjemoterapi. Ingen nye sikkerhetsrisikoer ble identifisert.

De mest frekvente bivirkningene hos pasienter behandlet med Tarceva i studie BO18192, var utslett og diaré (henholdsvis 49% og 20% når alle alvorlighetsgrader er inkludert), de fleste var av grad 1 eller 2 og håndterbare uten behandling. Utslett og diaré av grad 3 oppstod hos henholdsvis 6% og 2% av pasientene. Ingen utslett eller diaré av grad 4 ble observert. Utslett og diaré resulterte i seponering av Tarceva hos henholdsvis 1% og <1% av pasientene. Dosemodifikasjoner (seponering eller modifikasjon) på grunn av utslett og diaré var nødvendig hos henholdsvis 8,3% og 3% av pasientene.

Pankreascancer (Tarceva administrert sammen med gemcitabin):

De vanligste rapporterte bivirkningene i den pivotale studien PA.3 hos pankreascancer pasienter som fikk Tarceva pluss gemcitabin var kronisk tretthet, utslett og diare. I Tarceva pluss gemcitabin-armen var både grad 3/4 utslett og diaré rapportert hos 5 % av pasientene. Mediantid før første forekomst av utslett og diaré var henholdsvis 10 dager og 15 dager. Utslett og diaré resulterte i dosereduksjon hos 2 % av pasientene, og resulterte i avbrudd i studien hos opptil 1 % av pasientene som fikk Tarceva pluss gemcitabin.

Bivirkninger som forekom hyppigere (≥ 3 %) hos pasienter behandlet med Tarceva 100 mg pluss gemcitabin enn i placebo pluss gemcitabin-gruppen i den pivotale studien PA.3, og hos minst 10 % av pasientene i Tarceva 100 mg pluss gemcitabin-gruppen, er oppsummert etter toksisitetskriteriene fra National Cancer Institute (NCI-CTC) i tabell 2.

Tabell 2. Svært vanlige bivirkninger i studien PA.3 (100 mg kohort)

NCI-CTC grad	Erlotinib N=259			Placebo N=256		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
Totalt antall pasienter med bivirkninger	99	48	22	97	48	16

NCI-CTC grad	Erlotinib N=259			Placebo N=256		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>						
Infeksjon*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Vekttap	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiatriske lidelser</i>						
Depresjon	19	2	0	14	<1	0
<i>Nevrologiske sykdommer</i>						
Hodepine	15	<1	0	10	0	0
Nevropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Hoste	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitt	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett***	69	5	0	30	1	0
Alopesi	14	0	0	11	0	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Pyreksi	36	3	0	30	4	0
Kronisk tretthet	73	14	2	70	13	2
Stivhet	12	0	0	9	0	0

*Alvorlige infeksjoner, med eller uten nøyтроpeni, inkluderer pneumoni, sepsis og cellulitt.

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

Andre observasjoner:

Sikkerhetsvurderingen for Tarceva er basert på data fra flere enn 1200 pasienter som fikk minst en dose 150 mg Tarceva monoterapi og flere enn 300 pasienter som fikk Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombinasjon med gemcitabin.

Følgende betegnelser brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: Svært vanlige (>1/10); vanlige (>1/100, <1/10); mindre vanlige (>1/1.000, <1/100); sjeldne (>1/10.000, <1/1000); svært sjeldne (<1/10.000) inkludert isolerte rapporter.

Følgende bivirkninger har vært observert hos pasienter som fikk Tarceva administrert som monoterapi og pasienter som fikk Tarceva i kombinasjon med kjemoterapi.

Svært vanlige bivirkninger er presentert i tabell 1 og 2, bivirkninger med andre frekvenskategorier er oppsummert under:

Gastrointestinale sykdommer:

- Vanlige:* Gastrointestinal blødning. I kliniske studier har rapportert noen tilfeller har vært assosiert med samtidig inntak av warfarin (se også punkt 4.5), eller med samtidig bruk av NSAIDs.
- Mindre vanlige:* Gastrointestinale perforasjoner.

Hud- og underhudssykdommer:

- Vanlige:* Alopesi.
- Vanlige (i PA.3):* Tørr hud.
- Vanlige:* Paronyki (hovedsaklig ikke alvorlig)
- Mindre vanlige:* Hirsutisme, forandringer i øyebryn og sprø og løse negler
- Mindre vanlige:* Milde hudreaksjoner som hyperpigmentering
- Svært sjeldne:* Tilfeller som tyder på Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller var dødlige.

Sykdommer i lever og galleveier:

- Svært vanlige (i PA.3)*
- Vanlige (i BR.21):* Unormale leverfunksjonsverdier (herunder økt alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT], bilirubin), vanligvis milde eller moderate i alvorlighetsgrad, forbigående av natur eller assosiert med levermetastase.
- Sjeldne:* Sjeldne tilfeller av leversvikt (inkludert dødsfall) har vært rapportert ved bruk av Tarceva. Medvirkende årsaker har inkludert tidligere leversvikt eller samtidig levertoksisk medisinerings (se pkt. 4.4)

Øyesykdommer:

- Vanlige:* Keratitt.
- Vanlige:* Konjunktivitt i studie PA.3.
- Mindre vanlige:* Forandringer av øyevippene (inkludert innvokste øyevipper, kraftig vekst og fortykning av øyevippene).
- Svært sjeldne:* Korneale sår og perforasjoner.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

- Vanlige:* Epistakse.
- Mindre vanlige:* Alvorlig interstitiell lungesykdom (ILD), inkludert dødsfall, hos pasienter som fikk Tarceva for behandling av NSCLC eller andre avanserte solide tumorer (se punkt 4.4).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser Tarceva på opptil 1000 mg erlotinib hos friske personer og opptil 1600 mg hos kreftpasienter har vært tolerert. Gjentatte doser på 200 mg to ganger daglig hos friske personer ble dårlig tolerert etter bare et par dagers administrering. Basert på data fra disse studiene kan alvorlige bivirkninger som diaré, utslett og muligens økt aktivitet av leveraminotransaminaser oppstå når anbefalt dose overstiges. Dersom man har mistanke om overdosering, bør Tarceva holdes tilbake og symptomatisk behandling innledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, ATC-kode: L01XE03

Erlotinib er en epidermal vekstfaktorreseptor/human epidermal vekstfaktorreseptor type 1 (EGFR også kjent som HER1)-tyrosinkinaseinhibitor. Erlotinib er en potent hemmer av den intracellulære

fosforylering av EGFR. EGFR er uttrykt på celleoverflaten hos normale celler og kreftceller. I pre-kliniske modeller resulterte inhibering av EGFR-fosfotyrosin til stopp i celleproliferasjonen og/eller celledød.

Ikke-småcellet lungekreft (Tarceva administrert som monoterapi):

Vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi:

Effekt og sikkerhet for Tarceva som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi mot NSCLC ble dokumentert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (BO18192, SATURN). Denne studien ble utført på 889 pasienter med lokaltavansert eller metastatisk NSCLC som ikke hadde progresjon etter 4 sykler med platinbasert dublett kjemoterapi. Pasientene ble randomisert 1:1 til å få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt én gang daglig inntil sykdomsprogressjon. Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) hos alle pasienter og hos pasienter med EGFR IHC positiv tumor. Demografiske parametre og sykdomsutbredelse var godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Pasienter med ECOG PS>1, betydelige hepatiske eller renale komorbiditeter, var ikke inkludert i studien.

Resultater fra –ITT-populasjonen ("intent-to-treat"):

Den primære PFS-analysen hos alle pasienter (n=889) viste en "hazard ratio" (HR) på 0,71 (95% KI, 0,62 to 0,82; p<0,0001) for Tarceva-gruppen i forhold til placebo-gruppen. Gjennomsnittlig PFS var 22,4 uker i Tarceva-gruppen sammenlignet med 16,0 uker i placebo-gruppen. PFS-resultatene ble bekreftet av en uavhengig gjennomgang av scanningene. Data på livskvalitet tyder ikke på at erlotinib har negativ effekt sammenlignet med placebo.

En PFS HR på 0.69 (95% KI, 0.58 til 0.82; p < 0.0001) ble observert i den ko-primære pasientpopulasjonen med EGFR IHC positive tumorer (n=621). Den gjennomsnittlige PFS var 22.8 uker i Tarceva-gruppen (intervall 0.1 til 78.9 uker) sammenlignet med 16,2 uker i placebo-gruppen (fra 0,1 til 88,1 uker). Andelen av pasienter med progresjonsfri overlevelse ved 6 måneder var henholdsvis 27% og 16% for Tarceva og placebo.

Med hensyn til det andre endepunktet, total overlevelse, var HR 0,81 (95% KI, 0,70 til 0,95; p=0,0088). Median total overlevelse var 12,0 måneder i Tarceva-gruppen versus 11,0 måneder i placebo-gruppen.

Pasienter med EGFR-aktive mutasjoner hadde størst effekt (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % KI, 0.04 til 0.25; p<0.0001). Hos pasienter med EGFR vill-type tumor (n=388), var PFS HR 0.78 (95% KI, 0.63 til 0.96; p=0.0185) og HR for den totale overlevelsen 0.77 (95% KI, 0.61 til 0.97; p=0.0243).

- Pasienter med stabil sykdom (SD) etter kjemoterapi:

Pasienter med stabil sykdom (SD) (n=487) hadde PFS HR på 0.68 (95% KI, 0.56 til 0.83; p<0.0001; median 12,1 uker for Tarceva-gruppen og 11,3 uker for placebo-gruppen) og en HR for total overlevelse på 0.72 (95% KI, 0.59 til 0.89; p= 0.0019; median 11.9 måneder for Tarceva-gruppen og 9.6 måneder for placebo-gruppen).

Man undersøkte effekten på total overlevelse i forskjellige subgrupper av pasienter med stabil sykdom som fikk Tarceva. Det var ikke store kvalitative forskjeller mellom pasienter med skvamøst cellegarcinom (HR 0.67, 95% KI, 0.48-0.92) og ikke-skvamøst cellegarcinom (HR 0.76, 95% KI 0.59-1.00) eller mellom pasienter med EGFR-aktive mutasjoner (HR 0.48, 95% 0.14-1.62) og uten EGFR-aktive mutasjoner (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Behandling etter at minst ett tidligere kjemoterapiregime har feilet:

Effekt og sikkerhet for Tarceva som andre-/ tredjelinje behandling ble dokumentert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (BR.21) med 731 pasienter med lokalt avansert eller metastatisk NSCLC etter minst ett tidligere mislykket kjemoterapi-regime. Pasientene ble randomisert 2:1 til å få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt en gang daglig. Endepunktene i studien omfattet total overlevelse, progresjonsfri overlevelse (PFS), responsrate, responsvarighet, tid før forverring av

lungekreftrelaterte symptomer (hoste, dyspné og smerte), og sikkerhet. Primært endepunkt var overlevelse.

Demografiske karakteristikk var godt balansert mellom de to behandlingsgruppene. Om lag to tredjedeler av pasientene var menn, ca en tredjedel hadde ECOG-status 2 som utgangspunkt, og 9 % hadde ECOG-status 3. 93 % og 92 % av alle pasientene i henholdsvis Tarceva- og placebo-gruppen hadde tidligere fått et platina-regime, og henholdsvis 36 % og 37 % av alle pasientene hadde tidligere fått taxaner.

Justert "hazard ratio" (HR) for død i Tarceva-gruppen i forhold til placebo-gruppen var 0,73 (95 % KI, 0,60 til 0,87) ($p=0,001$). Etter 12 måneder var 31,2 % av pasientene i Tarceva-gruppen og 21,5 % i placebo-gruppen i live. Median total overlevelse økte med 42,5 % og var 6,7 måneder i Tarceva-gruppen (95 % KI, 5,5 til 7,8 måneder) sammenlignet med 4,7 måneder i placebo-gruppen (95 % KI, 4,1 til 6,3 måneder).

Effekten på total overlevelse ble undersøkt hos forskjellige subgrupper av pasienter. Effekten av Tarceva på total overlevelse var tilsvarende hos pasienter som i utgangspunktet hadde funksjonstatus (ECOG) på 2-3 (HR=0,77, KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR=0,73, 0,6-0,9), menn (HR=0,76, KI 0,6-0,9) eller kvinner (HR=0,80, KI 0,6-1,1), pasienter < 65 år (HR=0,75, KI 0,6-0,9) eller eldre (HR 0,79, KI 0,6-1,0), pasienter behandlet med ett tidligere regime (HR=0,76, KI 0,6-1,0) eller flere regimer (HR=0,75, KI 0,6-1,0), kaukasiere (HR=0,79, KI 0,6-1,0) eller asiater (HR=0,61, 0,4-1,0), pasienter med adenocarcinom (HR=0,71, KI 0,6-0,9) eller skvamøscellecarcinom (HR=0,67, KI 0,5-0,9), men ikke hos pasienter med andre histologier (HR 1,04, KI 0,7-1,5), pasienter med sykdomsstadium 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,92, KI 0,7-1,2) eller sykdomsstadium < 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,65, 0,5-0,8). Pasienter som aldri hadde røykt hadde mye bedre nytte av erlotinib (overlevelse HR=0,42, KI 0,28-0,64) sammenlignet med røykere eller tidligere røykere (HR=0,87, KI 0,71-1,05).

Hos 45 % av pasientene med kjent EGFR-ekspresjonsstatus, var "hazard ratio" 0,68 (KI 0,49-0,94) for pasienter med EGFR-positive tumorer og 0,93 (KI 0,63-1,36) for pasienter med EGFR-negative tumorer (definert ved IHC ved bruk av EGFR pharmDx kit og definisjon av EGFR-negative som mindre enn 10% tumorcelle-farging). Hos de resterende 55 % av pasientene med ukjent EGFR-ekspresjonsstatus, var "hazard ratio" 0,77 (KI 0,61-0,98).

Median PFS var 9,7 uker i Tarceva-gruppen (95 % KI, 8,4 til 12,4 uker) sammenlignet med 8,0 uker i placebo-gruppen (95 % KI, 7,9 til 8,1 uker).

Objektiv responsrate etter RECIST var i Tarceva-gruppen 8,9 % (95 % KI, 6,4 til 12,0 %). De første 330 pasientene ble vurdert sentralt (responsrate 6,2%); 401 pasienter ble vurdert av utprøver (responsrate 11,2%).

Median responsvarighet var 34,3 uker, varierende fra 9,7 til 57,6 uker eller mer. Andelen pasienter som opplevde fullstendig respons, delvis respons eller stabil sykdom var 44,0 % og 27,5 % i henholdsvis Tarceva- og placebo-gruppen ($p=0,004$).

Det ble også observert en overlevelsesgevinst fra Tarceva hos pasienter som ikke hadde en objektiv tumorrespons (med RECIST). Dette ble vist ved "hazard ratio" for død på 0,82 (95% KI, 0,68 til 0,99) blant pasienter som i beste fall responderte med stabil sykdom eller sykdomsprogresjon.

Tarceva resulterte i symptomgevinst ved å signifikant øke tid før forverring av hoste, dyspné og smerte, i forhold til placebo.

Pankreascancer (Tarceva administrert sammen med gemcitabin i studie PA.3):

Effekt og sikkerhet for Tarceva i kombinasjon med gemcitabin som førstelinje behandling ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med pasienter med lokalt avansert, ikke-operabel eller metastatisk pankreascancer. Pasientene ble randomisert til å få Tarceva eller placebo en gang daglig etter et kontinuerlig skjema pluss gemcitabin iv (1000 mg/m², syklus 1 – dag 1, 8, 15, 22,29, 36 og 43 i en 8 ukers syklus; syklus 2 og påfølgende sykluser – dag 1, 8 og 15 i en 4 ukers

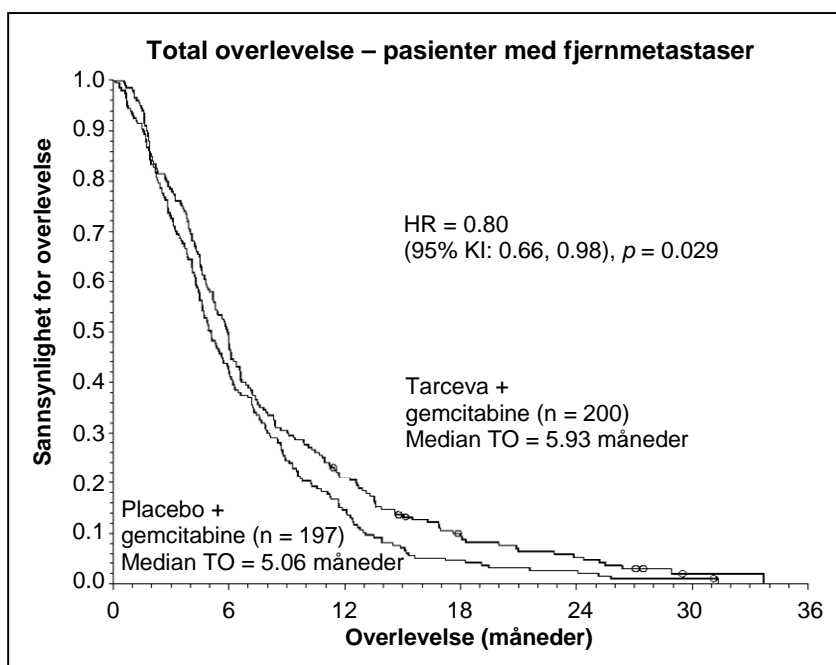
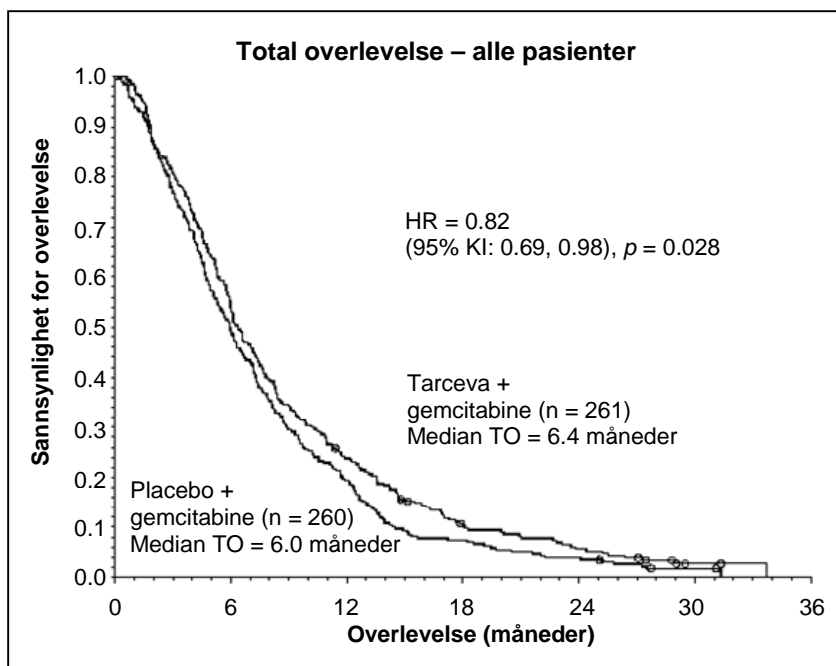
syklus (godkjent dose og skjema ved pankreascancer, se preparatomtalen for gemcitabin). Tarceva eller placebo ble tatt oralt en gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Primært endepunkt var total overlevelse.

”Baseline” demografi og sykdoms-karakteristikker for pasientene var like i de to behandlingsgruppene, 100 mg Tarceva pluss gemcitabin eller placebo pluss gemcitabin, med unntak av en noe større andel kvinner i erlotinib/gemcitabin armen sammenlignet med placebo/gemcitabin armen:

”Baseline”	Tarceva	Placebo
Kvinner	51%	44%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 0	31%	32%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 1	51%	51%
”Baseline ECOG performance status” (PS) = 2	17%	17%
Metastatisk sykdom ved ”baseline”	77%	76%

Overlevelse ble målt i ”intention-to-treat” populasjonen basert på oppfølgingsdata for overlevelse. Resultater er presentert i tabellen under (resultatene for gruppen med metastatisk og lokalt fremskreden sykdom er hentet ut fra en eksplorativ subgruppe analyse).

Utfall	Tarceva (måneder)	Placebo (måneder)	Δ (måneder)	KI av Δ	HR	KI av HR	p-verdi
Total populasjon							
Median total overlevelse	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Gj.snittlig total overlevelse	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastatisk populasjon							
Median total overlevelse	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Gj.snittlig total overlevelse	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populasjon med lokalt fremskreden sykdom							
Median total overlevelse	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Gj.snittlig total overlevelse	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



I en post-hoc analyse hadde pasienter med god klinisk status i utgangspunktet (lav smerteintensitet, god livskvalitet og god PS) best nytte av Tarceva. God nytte har først og fremst sammenheng med lav skår for smerteintensitet.

I en post-hoc analyse hadde pasienter som fikk Tarceva og som utviklet utslett en lengre total overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke fikk utslett (median OS 7,2 måneder versus 5 måneder; HR: 0,61).

90 % av pasientene som fikk Tarceva utviklet utslett i løpet av de første 44 dagene. Median tid til utvikling av utslett var 10 dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Etter peroralt inntak oppnås ”peak” plasmakonsentrasjon etter ca 4 timer. En studie hos friske frivillige ga et estimat for absolutt biotilgjengelighet på 59 %. Eksponeringen etter peroralt inntak kan øke med samtidig matinntak.

Distribusjon: Erlotinib har et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 232 l og distribueres inn i tumorvev hos mennesker. I en studie der 4 pasienter (3 med ikke-småcellet lungekreft [NSCLC] og 1 med larynx kreft) daglig fikk 150 mg Tarceva peroralt, viste prøver tatt ved kirurgisk eksisjon på 9. behandlingsdag, tumorkonsentrasjoner av erlotinib på gjennomsnittlig 1,185 ng/g vev. Dette tilsvarer et totalt gjennomsnitt på 63 % (fra 5 til 161 %) av observerte høyeste plasmakonsentrasjoner ved "steady-state". De primære aktive metabolittene var til stede i tumor i konsentrasjoner på gjennomsnittlig 160 ng/g vev, hvilket korresponderte med et totalt gjennomsnitt på 113 % (fra 88 til 130 %) av observert høyeste plasmakonsentrasjoner ved "steady-state". Plasma-protein-binding er ca 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1-surt-glykoprotein (AAG).

Metabolisme: Erlotinib metaboliseres hos menneske av hepatiske cytokromer i leveren, primært CYP3A4 og i noe mindre grad CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunge og 1B1 i tumorvev bidrar muligens til metabolsk clearance av erlotinib.

Man har identifisert tre hovedveier for metabolisme: 1) O-demetylering av en eller begge sidekjerder, etterfulgt av oksidering til karboksylsyrer, 2) oksidering av acetylendelen etterfulgt av hydrolyse til arylkarbolyksylsyrer, og 3) aromatisk hydroksylering av fenyl-acetylendelen. De primære metabolittene av erlotinib, OSI-420 og OSI-413, dannes ved O-demetylering av en av sidekjedene og har tilsvarende potens som erlotinib i prekliniske *in vitro* prøver og tumormodeller *in vivo*. De gjenfinnes i plasma ved nivåer <10 % av erlotinib, og har tilsvarende farmakokinetikk som erlotinib.

Eliminasjon: Erlotinib utskilles hovedsakelig som metabolitter via faeces (>90 %), mens utskilling via nyrene kun svarer for en liten del (ca 9 %) av en dose gitt peroralt. Mindre enn 2 % av peroral dose utskilles som uforandret substans. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av 591 pasienter som fikk en enkeltdose Tarceva, viser en gjennomsnittlig clearance på 4,47 l/time med en median halveringstid på 36,2 timer. Det er derfor forventet at "steady-state" plasmakonsentrasjon nås i løpet av 7-8 dager.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner:

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser har man ikke observert klinisk signifikant sammenheng mellom forventet clearance og pasientens alder, kroppsvekt, kjønn eller etnisitet. Pasientfaktorer som korrelerte med farmakokinetikken for erlotinib var total serum-bilirubin, AAG og hvorvidt pasienten fortsatt røykte. Økte serumkonsentrasjoner av total bilirubin og AAG-konsentrasjoner ble assosiert med redusert clearance av erlotinib. Den kliniske betydningen av disse forskjellene er usikker. Røykere hadde økt erlotinib-clearance. Dette ble bekreftet i en farmakokinetikkstudie hos ikke-røykere og sigarett-røykende friske personer som fikk en enkeltdose med 150 mg erlotinib. Geometrisk gjennomsnitt for C_{max} var 1056 ng/ml hos ikke-røykere og 689 ng/ml hos røykere med et gjennomsnittlig forhold mellom røykere og ikke røykere på 65,2 % (95 % KI: 44,3 til 95,9, $p=0,031$). Geometrisk gjennomsnitt for AUC_{0-inf} var 18726 ng time/ml hos ikke-røykere og 6718 ng time/ml hos røykere med et gjennomsnittsforshold på 35,9 % (95 % KI: 23,7 til 54,3, $p>0,0001$). Geometrisk gjennomsnitt for $C_{24\text{ timer}}$ var 288 ng/ml hos ikke-røykere og 34,8 ng/ml hos røykere med et gjennomsnittsforshold på 12,1 % (95 % KI: 4,82 til 30,2, $p=0,0001$).

I den pivotale fase III studien ved NSCLC, hadde nåværende røykere en erlotinib "trough" plasmakonsentrasjon på 0,65 µg/ml (n=16) ved "steady state", hvilket var omtrent halvparten av konsentrasjonen hos tidligere røykere eller pasienter som aldri hadde røkt (1,28 µg/ml, n=108). Denne effekten var forbundet med en økning på 24 % i erlotinib "plasma clearance". I en fase I doseeskaleringsstudie hos røykere med NSCLC, indikerte farmakokinetiske analyser ved "steady state" en doseproposjonal økning i erlotinib eksponering når dosen av Tarceva ble økt fra 150 mg til den maksimale tolererte dosen på 300 mg. Ved en dose på 300 mg var "trough" plasmakonsentrasjon 1,22 µg/ml (n=17) hos nåværende røykere i denne studien.

Basert på resultatene fra farmakokinetikk studiene bør pasienter som røyker, rådes til å stumpe røyken mens de behandles med Tarceva, da plasmakonsentrasjonene ellers kan reduseres.

Basert på resultatene fra den farmakokinetiske populasjonsstudien synes det som om opioider øker eksponeringen med ca 11 %.

En annen farmakokinetisk populasjonsanalyse som omfatter erlotinib data fra 204 pankreascancer pasienter som fikk erlotinib pluss gemcitabin, ble utført. Denne analysen viste at kovarianter som påvirker erlotinib "clearance" hos pasienter fra pancreascancer studien var like med de som ble sett i den foregående monoterapi farmakokinetikk analysen. Ingen nye kovarianteffekter ble identifisert. Samtidig administrasjon av gemcitabin hadde ingen effekt på erlotinib "clearance".

Det er ikke gjort spesielle studier hos barn eller eldre.

Redusert leverfunksjon: Erlotinib skilles hovedsakelig ut gjennom leveren. Hos pasienter med solid tumor og moderat redusert leverfunksjon (Child-Pugh skår 7-9) var gjennomsnittlig geometrisk erlotinib AUC_{0-t} og C_{max} henholdsvis 27000 ng-time/ml og 805 ng/ml, sammenlignet med 29300 ng-time/ml og 1090 ng/ml hos pasienter med adekvat leverfunksjon, inkludert pasienter med primær lever cancer eller hepatiske metastaser. Selv om C_{max} var statistisk signifikant lavere hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon, anses ikke denne forskjellen som klinisk relevant. Man har ingen data på hvorvidt alvorlig leverdysfunksjon påvirker farmakokinetikken for erlotinib. I farmakokinetiske populasjonsanalyser har man assosiert økte serumkonsentrasjoner av total bilirubin med en langsommere clearance av erlotinib.

Redusert nyrefunksjon: Erlotinib og dets metabolitter blir ikke signifikant utskilt via nyrene, da mindre enn 9 % av en enkeltdose utskilles i urin. I farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ikke observert noe signifikant forhold mellom erlotinib-clearance og kreatinin-clearance men det er ingen tilgjengelige data for pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kroniske doseeffekter observert i minst én dyreart eller studie inkluderer: effekt på kornea (atropi, sår dannelse), hud (follikulær degenerering og inflammasjon, rødme og alopeci), ovarier (atropi), lever (levernekrose), nyrer (renal papillær nekrose og tubulær dilatasjon) og gastrointestinaltraktus (forsinket tømming, diaré). Parameterne for røde blodlegemer gikk ned, og hvite blodlegemer økte, særlig nøytrofiler. Det oppsto behandlingsrelatert økning i ALAT, ASAT og bilirubin. Disse funnene ble observert ved eksponering godt under klinisk relevant eksponering.

Ut fra virkningsmekanisme er erlotinib potensielt teratogent. Data fra reproduksjonstoksisitetstester hos rotte og kanin ved dosering opp mot maksimal tolerert dose og/eller toksiske doser hos moren, viste reproduksjonstoksisitet (embryotoksisitet hos rotte, embryoresorpsjon og fetotoksisitet hos kanin) og utviklingstoksisitet (reduksjon i vekst og overlevelse hos rotte), men effekten var ikke teratogen og påvirket ikke fertiliteten. Disse funnene ble observert ved klinisk relevant eksponering.

Erlotinib testet negativt i konvensjonelle gentoksisitetsstudier. Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

En mild fototoksisk hudreaksjon ble observert hos rotter etter UV-stråling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Natriumstivelseglykolat type A

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat (E470 b)

Tablettovertrekk:

Hydroksypropylcellulose (E463)

Titandioksid (E171)

Macrogol

Hypromellose (E464)

Brunt påtrykk:

Skjellakk (E904)

Jernoksid, rødt (172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC blisterpakning med 30 tabletter forseget i aluminiumsfolie.

6.6 Spesielle forholdsregler ved destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/003/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19. september 2005

10. OPPDATERINGSDATO

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF
OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen, som er en del av den omforente risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) versjon 1.1 presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra EMEA

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Erlotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 25 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tarceva 25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Erlotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tabletter
Erlotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tarceva 100 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tablett
Erlotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter
Erlotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/003/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tarceva 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter
Erlotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter Tarceva 100 mg filmdrasjerte tabletter Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter erlotinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tarceva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Tarceva
3. Hvordan du bruker Tarceva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tarceva
6. Ytterligere informasjon

1. HVA TARCEVA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Tarceva er et legemiddel til behandling av kreft som virker ved å hindre aktiviteten av et protein som kalles epidermal vekstfaktor-reseptor. Dette proteinet er involvert i vekst og spredning av kreftceller.

Legemidlet kan forskrives til deg hvis du har ikke-småcellet lungekreft i et fremskredent stadium. Det kan forskrives enten hvis din sykdom er uforandret etter første cellegiftbehandling, eller hvis tidligere cellegiftbehandling ikke har hjulpet i å stanse sykdommen din.

Legemidlet kan også forskrives til deg i kombinasjon med annen behandling kalt gemcitabin hvis du har kreft i bukspyttkjertelen i metastatisk stadium.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER TARCEVA

Bruk ikke Tarceva:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor erlotinib eller noen av hjelpestoffene i Tarceva

Vis forsiktighet ved bruk av Tarceva:

- dersom du bruker andre medisiner som kan øke eller redusere mengden erlotinib i blodet ditt (f.eks. soppmidler som ketokonazol, proteasehemmere, erytromycin, klaritromycin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, rifampicin, ciprofloksacin, omeprazol, ranitidin eller johannesurt). Enkelte ganger kan disse legemidlene redusere effekten eller øke bivirkningene av Tarceva, og det kan da bli nødvendig for legen å endre medisineringen. Det kan bli nødvendig for legen å unngå behandling med noen av disse preparatene samtidig som du får Tarceva.
- dersom du bruker blodfortynnende midler (som warfarin eller andre kumarinderivater). Da kan Tarceva øke blødningsrisikoen, og legen din vil bli nødt til å følge deg meget nøye med blodprøver.

Se også under "Bruk av andre medisiner".

Fortell legen:

- dersom du plutselig får vanskeligheter med å puste i forbindelse med hoste eller feber. Da kan det bli nødvendig for legen å behandle deg med andre medisiner eller avbryte behandlingen med Tarceva;
- dersom du får diaré. Da kan det bli nødvendig for legen å behandle deg med et legemiddel mot diaré (f.eks. loperamid);
- umiddelbart dersom du har alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, nedsatt appetitt, eller oppkast. Da kan det bli nødvendig for legen å avbryte behandlingen med Tarceva og legge deg inn for behandling på sykehus.
- dersom du har sterke magesmerter, kraftig blemmete eller flassete hud, akutte eller forverrede øyeproblemer (for eksempel øyesmerter). Legen din kan velge å ta en pause i behandlingen eller avbryte den.

Se også punkt 4 "Mulige bivirkninger".

Man vet ikke om Tarceva virker annerledes dersom din lever eller dine nyrer ikke fungerer normalt. Behandling med dette legemidlet anbefales ikke hvis du har en alvorlig leversykdom eller alvorlig nyresykdom.

Din lege må behandle deg med forsiktighet hvis du har en glukuronideringsforstyrrelse som Gilberts syndrom.

Du bør slutte å røyke hvis du blir behandlet med Tarceva, for røyking kan redusere mengden av Tarceva i blodet ditt.

Bruk av andre legemidler sammen med Tarceva:

Du bør fortelle på legekantoret eller apoteket om du bruker eller nylig har brukt noen andre medisiner, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Inntak av Tarceva sammen med mat og drikke:

Du må ikke ta Tarceva sammen med mat.

Barn og ungdom:

Tarceva har ikke vært studert hos pasienter under 18 år. Behandling med dette legemidlet anbefales ikke for barn og ungdom.

Graviditet og amming

Graviditet må unngås mens du blir behandlet med Tarceva. Hvis du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 2 uker etter siste tablett.

Hvis du blir gravid mens du behandles med Tarceva-behandling, bør du straks informere legen, som da vil bestemme om behandlingen skal fortsette.

Spør om råd på legekantoret eller apoteket før du tar medisiner.

Unngå amming mens du får behandling med Tarceva.

Bilkjøring og bruk av maskiner:

Tarceva er ikke undersøkt i forhold til påvirkningen av kjøreferdigheter og bruk av maskiner, men det er svært lite sannsynlig at behandlingen vil påvirke dette.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Tarceva:

Tarceva inneholder et sukker ved navn laktosemonohydrat. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper, bør du snakke med legen før du tar Tarceva.

3. HVORDAN DU BRUKER TARCEVA

Du må alltid ta Tarceva nøyaktig slik legen har sagt. Spør legen din eller apoteket dersom du ikke er sikker.

Tabletten skal tas minst én time før eller to timer etter mat.

Vanlig dosering er en tablett Tarceva 150 mg daglig hvis du har ikke-småcellet lungekreft.
Vanlig dosering er en tablett 100 mg daglig hvis du har metastatisk kreft i bukspyttkjertelen. Tarceva gis i kombinasjon med gemcitabin behandling.

Legen din kan justere dosen din med 50 mg om gangen. For de forskjellige doseringsregimene finnes Tarceva tilgjengelig i styrkene 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Dersom du tar for mye av Tarceva:

Kontakte legen din eller apoteket øyeblikkelig.

Du kan få økte bivirkninger, og legen kan bestemme at behandlingen må avsluttes.

Dersom du har glemt å ta Tarceva:

Hvis du glemmer én eller flere doser Tarceva, må du kontakte legekontoret eller apoteket så snart som mulig. Du må ikke ta dobbel dose for å kompensere for en dose du har glemt.

Dersom du avbryter behandlingen med Tarceva:

Det er viktig at du tar Tarceva hver dag så lenge legen forskriver det. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

I likhet med alle andre legemidler kan Tarceva ha bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (som rammer flere enn 1 av 10 pasienter) er utslett, diaré, kløe, tørr hud, hårtap, øyeirritasjon på grunn av konjunktivitt/keratokonjunktivitt, nedsatt appetitt, vekttap, kvalme, oppkast, irritasjon i munnen, magesmerter, dårlig fordøyelse, luft i magen, tretthet, feber, stivhet, pustevansker, hoste, infeksjon, hodepine, endret følelse i huden eller nummenhet i ben og armer, depresjon og unormale leververdier i blodprøver. I sjeldne tilfeller (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter) er leversvikt observert. Hvis blodprøvene dine antyder alvorlige endringer i leverfunksjonen, kan legen din behøve å avbryte behandlingen. Vedvarende og alvorlig diaré kan gi lavt kaliuminnhold i blodet og nyresvikt, spesielt hvis du får annen kjemoterapibehandling samtidig. Hvis du opplever at du får alvorlig eller vedvarende diaré skal du umiddelbart kontakte legen din da det kan være nødvendig å legge deg inn for behandling på sykehus.

Utslett kan oppstå eller forverres på hudområder som er utsatt for sol. Hvis du er i solen, anbefales beskyttende klær og/eller bruk av solfaktor (for eksempel mineral-holdig solkrem).

Vanlige bivirkninger (som rammer færre enn 1 av 10 pasienter) er blødninger fra mage eller tarm og neseblødning, og øyeirritasjon på grunn av hornhinnebetennelse.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du opplever noen av de beskrevne bivirkningene. I enkelte tilfeller vil legen din redusere doseringen med Tarceva, eller avslutte behandlingen.

En alvorlig, men uvanlig bivirkning (som rammer færre enn 1 av 100 pasienter) er en sjelden form for lungeirritasjon som kalles interstitiell lungesykdom. Denne sykdommen kan også ha sammenheng med den naturlige utviklingen av sykdommen din, og kan i noen tilfeller være dødelig. Hvis du utvikler symptomer som plutselig pustebesvær i sammenheng med hoste eller feber, **må du kontakte legen din straks**, for det kan være et tegn på denne sykdommen. Det kan da hende at legen din avslutter din Tarceva-behandling for godt.

Hår og neglendinger har vært observert. Disse tilfellene var hovedsaklig ikke alvorlige. De inkluderer betennelsesreaksjoner rundt fingernegler (vanlig), økt hårvekst på kropp og i ansikt med fordelingsmønster som hos menn (sjelden), forandringer på øyelokk og øyebryn (sjelden) og sprø og løse negler (sjelden).

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 pasienter) gastrointestinale perforasjoner (hull i magesekk/tarm) har blitt observert. Kontakt legen din dersom du får kraftige magesmerter. Informer også legen din dersom du har hatt magesår eller divertikulær sykdom (utposning på tarmen), da dette kan øke risikoen for gastrointestinale perforasjoner.

Følgende bivirkninger har blitt observert svært sjeldent (hos færre enn 1 av 10 000 pasienter): tilfeller av sår på eller hull i hornhinnen, kraftig blemmete eller flassende hud (tyder på Stevens-Johnson syndrom).

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget

5. HVORDAN DU OPPBEVARER TARCEVA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Tarceva etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og på esken etter Exp/utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Du trenger ellers ikke oppbevare dette legemidlet på noen bestemt måte.

Legemidlet skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Tarceva

- **Virkestoff er** erlotinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg, 100 mg eller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid) avhengig av styrke.
- **Hjelpestoffer er:**
Tablettkjernen: laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat type A, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.
Tablettovertrekke: hypromellose, hydroksypropylcellulose, titandioksid, makrogol.
Trykksverte:
Tarceva 25 mg: sjellakk, gult jernoksid
Tarceva 100 mg: sjellakk, gult jernoksid, svart jernoksid, titandioksid
Tarceva 150 mg: sjellakk, rødt jernoksid

Hvordan Tarceva ser ut og innholdet i pakningen:

Tarceva 25 mg finnes tilgjengelig som en hvit til gulhvitt, rund, filmdrasjert tablett med "Tarceva 25" og logo påtrykt i gulbrunt på den ene siden, i pakninger med 30 tabletter.

Tarceva 100 mg finnes tilgjengelig som en hvit til gulhvitt, rund, filmdrasjert tablett med "Tarceva 100" og logo påtrykt i grått på den ene siden, i pakninger med 30 tabletter.

Tarceva 150 mg finnes tilgjengelig som en hvit til gulhvitt, rund, filmdrasjert tablett med "Tarceva 150" og logo påtrykt i brunt på den ene siden, i pakninger med 30 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Roche Registration Limited:

6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {dato}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.