

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tarceva 25 mg

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa tabletter med ”Tarceva 25” och logotyp tryckt i brungult på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Icke-småcellig lungcancer:

Tarceva används som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cykler standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi.

Tarceva är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling.

När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnads fördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer (se avsnitt 5.1).

#### Pankreascancer:

Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer.

När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Ingen överlevnads fördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Tarceva bör ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Icke-småcellig lungcancer:

Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 150 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag.

#### Pankreascancer:

Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 100 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag, i kombination med gemcitabin (se gemcitabins produktresumé för indikationen pankreascancer).

Hos patienter som inte utvecklar hudutslag (rash) inom de första 4-8 veckornas behandling ska fortsatt behandling med Tarceva utvärderas på nytt (se avsnitt 5.1).

Om dosjustering krävs, minska stegvis med 50 mg i taget (se avsnitt 4.4).

Tarceva finns tillgängligt i styrkorna 25 mg, 100 mg och 150 mg.

Samtidig användning av substrat och modulatorer för CYP3A4 kan kräva dosjustering (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion: Erlotinib elimineras genom levermetabolism och utsöndring via gallan. Även om exponering av erlotinib var likadan hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) jämfört med patienter med adekvat leverfunktion, ska försiktighet iakttas när Tarceva administreras till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosreduktion eller avbrytande av behandling med Tarceva ska övervägas om allvarliga biverkningar förekommer. Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (ASAT/SGOT och ALAT/SGPT >5 x ULN). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion: Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatininkoncentration >1,5 gånger den övre normalgränsen). Baserat på farmakokinetiska data tycks inte dosjusteringar vara nödvändiga för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Användning på barn: Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter yngre än 18 år. Användning av Tarceva hos barn rekommenderas inte.

Rökare: Cigarettrökning har visats minska exponeringen av erlotinib med 50-60 %. Den maximala tolererade dosen av Tarceva var 300 mg hos patienter med icke-småcellig lungcancer som rökte cigaretter. Effekt och säkerhet över lång tid för en dos som är högre än rekommenderade startdoser har inte fastställts hos patienter som fortsätter att röka cigaretter (se avsnitt 4.5 och 5.2). Därför ska nuvarande rökare rådas att sluta röka, eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med hos icke-rökare.

### **4.3 Kontraindikationer**

Allvarlig överkänslighet mot erlotinib eller mot något ingående hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Potenta inducerare av CYP3A4 kan minska effekten av erlotinib medan potenta hämmare av CYP3A4 kan leda till ökad toxicitet. Samtidig behandling med dessa typer av läkemedel ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Rökare bör rådas att sluta röka eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med icke-rökare. Minskningen är troligen av klinisk betydelse (se avsnitt 4.5)

Sällsynta fall liknande interstitiell lungsjukdom, inkluderande dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer, pankreascancer eller andra avancerade solida tumörer. I den pivotala studien BR.21 var förekomsten av interstitiell lungsjukdom (0,8 %) densamma för både placebo- och Tarcevagruppern hos patienter med icke-småcellig lungcancer. I pankreascancerstudien i kombination med gemcitabin, var förekomsten av biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom 2,5 % i gruppen som fick Tarceva plus gemcitabin jämfört med 0,4 % i behandlingsgruppen med placebo plus gemcitabin. Den totala förekomsten hos Tarcevabehandlade patienter i alla studier (inklusive okontrollerade studier och studier med samtidig kemoterapi) är ca 0,6 % jämfört med 0,2 % hos placebobehandlade patienter. De diagnoser som rapporterades hos

patienter som misstänktes ha biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom omfattade pneumonit, strålningspneumonit, överkänslighetspneumonit, interstitiell pneumoni, interstitiell lungsjukdom, obliterativ bronkiolit, lungfibros, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), alveolit och lunginfiltration. Symtom startade från ett par dagar till flera månader efter att Tarceva-behandling inletts. Det var vanligt med komplicerande eller bidragande faktorer såsom samtidig eller tidigare kemoterapi, tidigare strålning, etablerad parenkymal lungsjukdom, metastaserad lungsjukdom eller lunginfektioner.

Hos patienter som plötsligt utvecklar nya och/eller progressiva och oförklarliga lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. Patienter som samtidigt behandlas med erlotinib och gemcitabin ska noggrant kontrolleras avseende utveckling av biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom. Om interstitiell lungsjukdom diagnosticeras, ska Tarceva sättas ut och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Diarré har uppträtt hos ca 50 % av patienter som behandlats med Tarceva, och måttlig eller svår diarré ska behandlas med t ex loperamid. I vissa fall kan en dosreduktion vara nödvändig. I de kliniska studierna minskades doserna stegvis med 50 mg i taget. Dosreduktioner med 25 mg i taget har inte studerats. Vid svår eller långvarig diarré, illamående, anorexi eller kräkningar förknippade med dehydrering ska behandling med Tarceva avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas för att behandla dehydreringen (se avsnitt 4.8). Sällsynta fall av hypokalemi och njursvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats. Vissa fall var sekundära effekter av svår dehydrering pga diarré, kräkningar och/eller anorexi, medan andra komplicerades av samtidig kemoterapibehandling. För svåra eller ihållande fall av diarré, eller för tillstånd som leder till dehydrering, framförallt hos grupper av patienter med försvårade riskfaktorer (samtidiga behandlingar, symtom eller sjukdomar eller andra predisponerande omständigheter inklusive hög ålder), bör behandling med Tarceva tillfälligt avbrytas och erforderliga åtgärder vidtas för att intensivt rehydrera patienterna intravenöst. Dessutom bör njurfunktion och serumelektrolyter, inklusive kalium, kontrolleras hos patienter med risk för dehydrering.

Sällsynta fall av leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med Tarceva. Komplicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel. Hos sådana patienter bör därför periodisk uppföljning av leverfunktionen övervägas. Behandling med Tarceva ska avbrytas vid allvarliga förändringar av leverfunktionen (se avsnitt 4.8). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Patienter som behandlas med Tarceva har en ökad risk att utveckla gastrointestinal perforation, vilket observerades som mindre vanligt förekommande. Patienter som samtidigt behandlas med angiogeneshämmare, kortikosteroider, NSAIDs och/eller taxanbaserad kemoterapi eller som tidigare har haft peptiskt ulcus eller divertikulär sjukdom har en ökad risk. Tarceva-behandling ska avbrytas permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.8).

Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inkluderande mycket sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, som i vissa fall var fatala (se avsnitt 4.8). Tarceva-behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter utvecklar allvarliga bullösa, vesikulära eller exfoliativa tillstånd.

Mycket sällsynta fall av sår på eller perforation av hornhinnan har rapporterats vid användning av Tarceva. Andra ögonbiverkningar inkluderande onormal ögonfransväxt, keratoconjunctivitis sicca eller keratit har rapporterats i samband med Tarceva-behandling, vilka också är riskfaktorer för sår på eller perforation av hornhinnan. Tarceva-behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter uppvisar akuta/förvärrade ögonbiverkningar såsom ögonsmärta (se avsnitt 4.8).

Tabletterna innehåller laktos och ska inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos.

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i övre delen av magtarmkanalen, såsom protonpumpshämmare, H<sub>2</sub> antagonister och antacida, kan ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Det är inte troligt att denna minskade

exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana läkemedel. Kombination av erlotinib med protonpumpshämmare ska undvikas. Effekterna av samtidig administrering av erlotinib med H<sub>2</sub> antagonister och antacida är okända; dock är en minskad biotillgänglighet trolig. Samtidig administrering av sådana kombinationer ska därför undvikas (se avsnitt 4.5). Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Erlotinib är en potent hämmare av CYP1A1, och en måttlig hämmare av CYP3A4 och CYP2C8, samt en stark hämmare av glukuronidering med UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiska betydelsen av den starka CYP1A1-hämningen är inte känd då CYP1A1 uttrycks i mycket begränsad omfattning i human vävnad.

När erlotinib gavs tillsammans med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP1A2, ökade erlotinibs exponering [AUC] signifikant med 39%, medan det inte var någon statistiskt signifikant förändring av C<sub>max</sub>. På liknande sätt ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten med 60 % och C<sub>max</sub> med 48 %. Den kliniska betydelsen av denna ökning har inte fastställts. Försiktighet bör iaktas när ciprofloxacin eller potenta CYP1A2 hämmare (t ex fluvoxamin) kombineras med erlotinib. Om biverkningar som förknippas med erlotinib observeras kan erlotinibdosen reduceras..

Tidigare behandling eller samtidig behandling med Tarceva förändrade inte clearance av de prototypa CYP3A4-substraten midazolam och erytromycin, men verkade minska den orala biotillgängligheten av midazolam med upp till 24 %. En annan klinisk studie visade att erlotinib inte påverkade farmakokinetiken av CYP3A4/2C8-substratet paklitaxel vid samtidig administrering. Betydelsefulla interaktioner med avseende på clearance av andra CYP3A4-substrat är därför inte troliga.

Hämning av glukuronidering kan orsaka interaktioner med läkemedel som är substrat till UGT1A1 och som enbart elimineras på detta sätt. Patienter med låga nivåer av UGT1A1 eller som har genetiska rubbningar av glukuronideringen (t ex Gilberts sjukdom) kan uppvisa ökade serumkoncentrationer av bilirubin och måste behandlas med försiktighet.

Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolisering av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och CYP1B1 i tumörvävnad kan också potentiellt bidra till den metaboliska eliminationen av erlotinib. Interaktioner kan uppträda med aktiva substanser som metaboliseras av, eller som är hämmare eller inducerare av, dessa enzymer.

Potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten minskar metabolismen av erlotinib och ökar erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av erlotinib och ketokonazol (200 mg peroralt två gånger dagligen i 5 dagar), en potent CYP3A4-hämmare, i en ökning av erlotinibs exponering (86 % av AUC och 69 % av C<sub>max</sub>). Försiktighet ska därför iaktas när erlotinib kombineras med en potent CYP3A4-hämmare, t ex antimykotika av azoltyp (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteashämmare, erytromycin eller klaritromycin. Om nödvändigt bör erlotinibdosen reduceras, framförallt om besvärande biverkningar observeras.

Potenta inducerare av CYP3A4-aktiviteten ökar metabolismen av erlotinib och minskar signifikant erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie medförde samtidig administrering av erlotinib och rifampicin (600 mg peroralt fyra gånger dagligen i 7 dagar), en potent inducerare av CYP3A4, en minskning av medianvärdet för erlotinibs AUC med 69 %. Samtidig administrering av rifampicin med Tarceva i en singeldos om 450 mg resulterade i en medelxponering av erlotinib (AUC) på 57,5% av den som fås efter en oral singeldos om 150 mg Tarceva utan rifampicin. Samtidig behandling av Tarceva med inducerare av CYP3A4 bör därför undvikas. För patienter som behöver samtidig behandling med Tarceva och en potent inducerare av CYP3A4, såsom rifampicin, bör en dosökning till 300 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning (som inkluderar njur- och leverfunktion

samt serumelektrolyter). Om denna dosering tolereras väl under mer än 2 veckor kan en ytterligare dosökning till 450 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning. Minskad exponering kan också uppträda med andra inducerare t ex fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesört (*hypericum perforatum*). Försiktighet ska iakttas när dessa aktiva substanser kombineras med erlotinib. Om möjligt ska alternativa behandlingar som saknar potent CYP3A4-inducerande aktivitet övervägas.

Stegring av internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) och blödningshändelser inkluderande gastrointestinal blödning har rapporterats i kliniska studier, vissa av dem förknippade med samtidig användning av warfarin (se avsnitt 4.8) och vissa med samtidig administrering av NSAID. Patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia av kumarin-derivattyp ska regelbundet kontrolleras avseende förändringar i protrombintid eller INR.

Resultat från en farmakokinetisk interaktionsstudie indikerade en signifikant 2,8-, 1,5- respektive 9-faldig minskning av  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  respektive plasmakoncentration 24 timmar efter administrering av Tarceva till rökare jämfört med icke-rökare (se avsnitt 5.2). Patienter som fortfarande röker ska därför uppmuntras att sluta röka så tidigt som möjligt innan behandling med Tarceva inleds eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib annars blir lägre. Den kliniska effekten av den minskade exponeringen har inte formellt utvärderats men är troligen av klinisk betydelse.

Erlotinib är ett substrat för P-glykoprotein, som är en transportör av aktiv substans. Samtidig administrering av hämmare av P-glykoprotein, t ex ciklosporin och verapamil, kan leda till förändrad distribution och/eller förändrad elimination av erlotinib. Effekterna av denna interaktion på t ex CNS-toxicitet har inte fastställts. Försiktighet bör iakttas i sådana situationer.

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i den övre delen av magtarmkanalen kan därför ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Vid samtidig administrering av erlotinib med omeprazol, en protonpumpshämmare, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 46 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] med 61 %.  $T_{max}$  eller halveringstid förändrades inte. Samtidig administrering av Tarceva med 300 mg ranitidin, en H<sub>2</sub>-receptorantagonist, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] med 54 %. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När Tarceva doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin 2 gånger dagligen minskade däremot erlotinibs exponering [AUC] endast med 15 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] endast med 17 %. Effekten av antacida på erlotinibs absorption har inte studerats, men absorptionen kan försämrats och därmed ge lägre plasmanivåer. Sammanfattningsvis ska kombination av erlotinib med protonpumpshämmare undvikas. Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva. Om användning av ranitidin övervägs ska det användas på ett separat sätt, dvs Tarceva måste tas minst 2 timmar innan eller 10 timmar efter ranitidin.

I en fas Ib-studie hade gemcitabin inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik och erlotinib hade heller inga signifikanta effekter på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib ökar koncentrationerna av platina. I en klinisk studie ledde samtidig användning av erlotinib med karboplatin och paklitaxel till en ökning av totalt  $AUC_{0-48}$  för platina med 10,6 %. Även om ökningen var statistiskt signifikant bedöms inte storleken av denna skillnad som kliniskt betydelsefull. I klinisk praxis kan det finnas andra medverkande faktorer, såsom nedsatt njurfunktion, som kan leda till ökad exponering av karboplatin. Karboplatin och paklitaxel hade inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik.

Capecitabin kan öka koncentrationerna av erlotinib. När erlotinib gavs i kombination med capecitabin erhöles en statistiskt signifikant ökning av erlotinibs AUC och en marginell ökning av  $C_{max}$  jämfört med värden som observerades i en annan studie där erlotinib gavs ensamt. Erlotinib hade inga signifikanta effekter på farmakokinetiken av capecitabin.

## 4.6 Gravitet och amning

Studier där gravida kvinnor behandlats med erlotinib har inte genomförts. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida när de behandlas med Tarceva. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas under behandling och under minst 2 veckor efter avslutad behandling. Behandling av gravida kvinnor ska endast fortsätta om den potentiella nyttan för modern överväger risken för fostret.

Det är inte känt om erlotinib utsöndras i bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Tarceva.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Erlotinib är dock inte förknippad med påverkan på den mentala förmågan.

## 4.8 Biverkningar

Icke-småcellig lungcancer (Tarceva administrerad som monoterapi):

I en randomiserad dubbelblind studie (BR.21; Tarceva gavs som andra linjens behandling), var hudutslag ("rash"; 75 %) och diarré (54 %) de vanligaste rapporterade biverkningarna. De flesta var av svårighetsgrad 1-2 och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Hudutslag och diarré av grad 3-4 uppträdde hos 9 % respektive 6 % av Tarcevabehandlade patienter och vardera biverkan resulterade i avbrytande av studien hos 1 % av patienterna. Dosreduktion på grund av hudutslag eller diarré krävdes hos 6 % respektive 1 % av patienterna. I studie BR.21 var mediantiden till att hudutslag uppträdde 8 dagar, och mediantiden till att diarré uppträdde 12 dagar.

I allmänhet manifesteras hudutslagen som milda till måttliga erytematösa och papulopustulösa hudutslag som kan uppträda eller försämrans på solexponerade ytor. För patienter som exponeras för sol, kan skyddande klädsel och/eller användning av solskyddsmedel (t. ex. mineralinnehållande) vara lämpligt.

Biverkningar, som i den pivotala studien BR.21 uppträdde mer frekvent ( $\geq 3$  %) hos Tarcevabehandlade patienter jämfört med placebogruppen, och hos minst 10 % av patienterna i Tarcevagruppen, sammanfattas i Tabell 1 enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabell 1: Mycket vanliga biverkningar i studie BR.21

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
<b>MedDRA företrägen beteckning</b>	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Anorexi	52	8	1	38	5	<1
<i>Ögon</i>						
Konjunktivit	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitis sicca	12	0	0	3	0	0

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA föredragen beteckning	%	%	%	%	%	%
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Dyspné	41	17	11	35	15	11
Hosta	33	4	0	29	2	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Illamående	33	3	0	24	2	0
Kräkningar	23	2	<1	19	2	0
Stomatit	17	<1	0	3	0	0
Buksmärta	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	75	8	<1	17	0	0
Klåda	13	<1	0	5	0	0
Torr hud	12	0	0	4	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Trötthet	52	14	4	45	16	4

\* Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

\*\* Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

\*\*\* Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

I en annan dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad fas III-studie, BO18192, SATURN, gavs Tarceva som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi. I SATURN ingick 889 patienter med avancerad, recidiverande eller metastaserande NSCLC efter första linjens platinabaserad standard-kemoterapi och inga nya säkerhetssignaler identifierades.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med Tareva i studie BO18192 var hudutslag och diarré (oavsett grad 49% respektive 20%), där de flesta var grad 1/2 i allvarlighetsgrad och var hanterbara utan behandling. Grad 3 för hudutslag inträffade hos 6% och för diarré hos 2% av patienterna. Inga grad 4 hudutslag eller diarré observerades. Avbrytande av behandling av Tarceva pga hudutslag inträffade hos 1% och pga diarré hos <1% av patienterna. Dosmodifieringar (avbrytande eller reduktion) pga hudutslag inträffade hos 8,3% och pga diarré hos 3% av patienterna.

#### Pankreascancer (Tarceva administrerad tillsammans med gemcitabin):

De vanligaste rapporterade biverkningarna i den pivotala studien PA.3 med pankreascancerpatienter som fick Tarceva 100 mg plus gemcitabin var trötthet, hudutslag och diarré. I behandlingsgruppen med Tarceva plus gemcitabin rapporterades både hudutslag och diarré av grad 3/4 hos vardera 5 % av patienterna. Mediantiden till att hudutslag och diarré uppträdde var 10 dagar respektive 15 dagar. Både hudutslag och diarré resulterade i dosreduktioner hos 2 % av patienterna, och medförde avbrytande av studien hos upp till 1 % av patienterna som fick Tarceva plus gemcitabin.

Biverkningar som uppträdde mer frekvent ( $\geq 3\%$ ) hos de patienter som behandlades med Tarceva 100 mg plus gemcitabin jämfört med den grupp som fick placebo plus gemcitabin i den pivotala studien PA.3, och hos minst 10 % av patienterna i gruppen som fick Tarceva 100 mg plus gemcitabin, sammanfattas med gradering enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) i Tabell 2.

Tabell 2: Mycket vanliga biverkningar i studie PA.3 (100 mg kohort)

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
<b>MedDRA föredragen beteckning</b>	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Viktminskning	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiska störningar</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>						
Huvudvärk	15	<1	0	10	0	0
Neuropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Hosta	16	0	0	11	0	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatit	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	69	5	0	30	1	0
Alopeci	14	0	0	11	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Trötthet	73	14	2	70	13	2
Stelhet	12	0	0	9	0	0

\*Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

\*\* Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

\*\*\* Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

#### Andra observationer:

Säkerhetsutvärderingen av Tarceva baseras på data från fler än 1200 patienter som behandlades med minst en 150 mg dos av Tarceva i monoterapi samt fler än 300 patienter som fick Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombination med gemcitabin .

Följande termer används för att indela biverkningarna frekvensvis: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); sällsynta (>1/10000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10000) inklusive enstaka fallrapporter.

Följande biverkningar har observerats hos patienter som erhöll Tarceva i monoterapi och hos patienter som erhöll Tarceva tillsammans med kemoterapi. Mycket vanliga biverkningar presenteras i Tabell 1 och 2, medan biverkningar med annan frekvens sammanfattas nedan.

*Magtarmkanalen:*

*Vanliga:* Gastrointestinal blödning. I kliniska studier har vissa fall förknippats med samtidig användning av warfarin (se avsnitt 4.5) och vissa med samtidig användning av NSAID.

*Mindre vanliga:* Gastrointestinala perforationer.

*Hud och subkutan vävnad:*

*Vanliga:* Alopeci.

*Vanliga (i PA.3):* Torr hud.

*Vanliga:* Paronyki.

*Mindre vanliga:* Hirsutism, förändringar av ögonbryn samt sköra och lösa naglar.

*Mindre vanliga:* Milda hudreaktioner som hyperpigmentering.

*Mycket sällsynta:* Fall som liknar Stevens-Johnson syndrom/toxiskt epidermal nekrolys, vilka i vissa fall var fatala.

*Lever och gallvägar:*

*Mycket vanliga (i PA.3)*

*Vanliga (i BR.21):* Onormala leverfunktionsvärden (inklusive förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], bilirubin). Dessa var övervägande milda eller måttliga i svårighetsgrad, övergående till sin natur eller förknippade med levermetastaser.

*Sällsynta:* Sällsynta fall av leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med Tarceva. Komlicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

*Ögon:*

*Vanliga:* Keratit.

*Vanliga:* Konjunktivit i studie PA.3.

*Mindre vanliga:* Förändringar av ögonfransar (inkluderande inåtväxande ögonfransar, ökad tillväxt och förtjockning av ögonfransarna).

*Mycket sällsynta:* Sår och perforationer av hornhinnan.

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:*

*Vanliga:* Epistaxis.

*Mindre vanliga:* Allvarlig interstitiell lungsjukdom, inkluderande dödsfall, hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer eller andra avancerade solida tumörer (se avsnitt 4.4).

## 4.9 Överdoser

Enstaka orala doser av Tarceva upp till 1000 mg erlotinib hos friska försökspersoner, och upp till 1600 mg hos cancerpatienter, har tolererats. Upprepad dosering två gånger dagligen med 200 mg hos friska försökspersoner tolererades dåligt efter bara några få dagars dosering. Baserat på data från dessa studier, kan allvarliga biverkningar såsom diarré, hudutslag och möjligen ökad aktivitet av levertransaminaser uppträda vid doser över den rekommenderade dosen. Vid misstänkt överdosering ska behandling med Tarceva avbrytas och symtomatisk behandling påbörjas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XE03

Erlotinib är en epidermal tillväxtfaktorreceptor/human epidermal tillväxtfaktorreceptor typ 1 (EGFR är även känt som HER1) tyrosinkinashämmare. Erlotinib är en potent hämmare av den intracellulära fosforyleringen av EGFR. EGFR uttrycks på cellytan av normala celler och cancerceller. I prekliniska modeller resulterar hämning av EGFR fosfotyrosin i cellstas och/eller celldöd.

Icke-småcellig lungcancer (Tarceva administrerad som monoterapi):

Underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi:

Effekt och säkerhet för Tarceva som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi vid NSCLC visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BO18192, SATURN). Denna studie utfördes med 889 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC som inte progredierat efter 4 cykler med platinabaserad kombinationskemoterapi. Patienterna randomiserades 1:1 för att få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt en gång dagligen till sjukdomsprogression. Den primära effektvariabeln var progressionsfri överlevnad hos alla patienter och hos patienter med en EGFR IHC-positiv tumör. Demografiska data och sjukdomskaraktäristik före behandlingsstart var välbalanserat mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter med EGFR PS>1, signifikanta comorbiditeter i lever eller njure inkluderades inte i studien.

*Resultat för ITT (intention-to-treat)-populationen:*

Den primära PFS-analysen hos alla patienter (n=889) visade en hazard ratio (HR) för PFS på 0,71 (95% KI, 0,62 till 0,82; p<0,0001) i Tarcevagrupperna jämfört med placebogruppen. Medelvärde för PFS var 22,4 veckor i Tarcevagrupperna jämfört med 16,0 veckor i placebogruppen. PFS-resultaten bekräftades av en oberoende utvärdering av datortomografierna. Livskvalitetsmätningar tydde inte på en skadlig effekt av erlotinib jämfört med placebo.

Ett PFS HR på 0,69 (95% KI, 0,58 till 0,82; p<0,0001) observerades i den andra primära patientpopulationen med EGFR IHC positiva tumörer (n=621). Medelvärde för PFS var 22,8 veckor i Tarcevagrupperna (intervall 0,1 till 78,9 veckor) jämfört med 16,2 veckor i placebogruppen (intervall 0,1 till 88,1 veckor). Den progressionsfria överlevnaden efter 6 månader var 27% för Tarceva respektive 16% för placebo.

Beträffande den sekundära effektparametern överlevnad var HR 0,81 (95% KI, 0,70 till 0,95; p=0,0088). Medianen för överlevnad var 12,0 månader i Tarcevagrupperna jämfört med 11,0 månader i placebogruppen.

Patienter med EGFR-aktiverande mutationer hade den största nyttan (n=49, PFS HR=0,10, 95% KI 0,04 till 0,25; p<0,0001). Hos patienter med EGFR vildtypstumörer (n=388) var PFS HR=0,78, 95% KI 0,63 till 0,96; p=0,0185) och HR för överlevnad var 0,77 (95% KI, 0,61 till 0,97; p=0,0243).

*Patienter med stabil sjukdom efter kemoterapi:*

Patienter med stabil sjukdom (n=487) hade ett HR för PFS på 0,68 (95% KI, 0,56 till 0,83, p<0,0001; median 12,1 veckor i Tarceva-gruppen och 11,3 veckor i placebogruppen) och ett HR för överlevnad på 0,72 (95% KI, 0,59 till 0,89); p=0,0019; median 11,9 månader i Tarceva-gruppen och 9,6 månader i placebogruppen).

Effekten på överlevnad undersöktes hos olika subgrupper av patienter med stabil sjukdom som fick Tarceva. Analysen visade ingen större kvalitativ skillnad mellan patienter med skivepitelcancer (HR = 0,67, 95% KI, 0,48-0,92) respektive icke skivepitelcancer (HR=0,76, 95% KI, 0,59-1,00) samt mellan patienter med EGFR aktiverande mutationer (HR = 0,48, 95% KI, 0,14-1,62) och utan EGFR aktiverande mutationer (HR=0,65 (95% KI, 0,48-0,87)).

### Behandling efter svikt på minst en tidigare kemoterapiregim:

Effekten och säkerheten av Tarceva som andra/tredje linjens behandling visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BR.21) med 731 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som sviktat på minst en kemoterapibehandling. Patienterna randomiserades 2:1 till behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt en gång dagligen. Studiens effektmått inkluderade överlevnad, progressionsfri överlevnad (PFS), responsfrekvens, responsduration, tid till försämring av lungcancerrelaterade symtom (hosta, dyspné och smärta) och säkerhet. Det primära effektmåttet var överlevnad.

Demografiska karakteristika var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Ungefär två tredjedelar av patienterna var män och ca en tredjedel hade ett värde på ECOG performance status (PS) på 2 vid inklusion i studien och 9 % hade ett ECOG PS på 3 vid inklusion. Nittiotre procent och 92 % av alla patienter i Tarceva- respektive placebogruppen hade tidigare erhållit platinainnehållande behandling och 36 % respektive 37 % av patienterna hade tidigare erhållit taxanbehandling.

Det justerade hazard ratio (HR) för död i Tarcevagrupper jämfört med placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensintervall [KI], 0,60 till 0,87) ( $p = 0,001$ ). Andelen patienter som levde vid 12 månader var 31,2 % för Tarcevagrupper respektive 21,5 % för placebogruppen. Medianöverlevnaden var 6,7 månader i Tarcevagrupper (95 % KI, 5,5 till 7,8 månader) jämfört med 4,7 månader i placebogruppen (95 % KI, 4,1 till 6,3 månader).

Effekten på överlevnad undersöktes för olika patientundergrupper. Tarcevas effekt på överlevnad var jämförbar hos patienter med ett performance status (ECOG) vid studiestart på 2-3 (HR = 0,77, KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73, KI 0,6-0,9), hos manliga patienter (HR = 0,76, KI 0,6-0,9) eller kvinnliga patienter (HR = 0,80, KI 0,6-1,1), hos patienter yngre än 65 år (HR = 0,75, KI 0,6-0,9) eller äldre patienter (HR = 0,79, KI 0,6-1,0), hos patienter med en tidigare behandling (HR = 0,76, KI 0,6-1,0) eller fler än en tidigare behandling (HR = 0,75, KI 0,6-1,0), hos kaukasiska patienter (HR = 0,79, KI 0,6-1,0) eller asiatiska patienter (HR = 0,61, KI 0,4-1,0), hos patienter med adenokarcinom (HR = 0,71, KI 0,6-0,9) eller skivepitelcancer (HR = 0,67, KI 0,5-0,9), men inte hos patienter med andra histologier (HR = 1,04, KI 0,7-1,5), patienter med sjukdom av stadium IV vid diagnos (HR = 0,92, KI 0,7-1,2) eller sjukdom lägre än stadium IV vid diagnos (HR = 0,65, KI 0,5-0,8). Patienter som aldrig hade rökt hade en avsevärt större fördel av erlotinib (HR för överlevnad = 0,42, KI 0,28-0,64) jämfört med nuvarande eller tidigare rökare (HR = 0,87, KI 0,71-1,05).

Hos de 45 % av patienterna vars EGFR-uttryck var känt var hazard ratio 0,68 (KI 0,49-0,94) för patienter med EGFR-positiva tumörer och 0,93 (KI 0,63-1,36) för patienter med EGFR-negativa tumörer (bestämt med en standardiserad immunhistokemisk metod [EGFR pharmDx] som definierade EGFR-negativitet som färgning av mindre än 10 % av tumörcellerna). Hos de återstående 55 % av patienterna med okänt EGFR-uttryck var hazard ratio 0,77 (KI 0,61-0,98).

Medianvärdet för PFS var 9,7 veckor i Tarcevagrupper (95 % KI, 8,4 till 12,4 veckor) jämfört med 8,0 veckor i placebogruppen (95 % KI, 7,9 till 8,1 veckor).

Objektiv responsfrekvens med RECIST var 8,9 % (95 % KI, 6,4 till 12,0) i Tarcevagrupper. De första 330 patienterna utvärderades centralt (responsfrekvens 6,2 %); 401 patienter utvärderades av prövaren (responsfrekvens 11,2 %).

Medianvärdet för responsduration var 34,3 veckor, och varierade mellan 9,7 till 57,6+ veckor. Andelen patienter som upplevde komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom var 44,0 % för Tarcevagrupper respektive 25,7 % för placebogruppen ( $p = 0,004$ ).

En överlevnadsfördel av Tarceva observerades också hos patienter som inte fick något objektivt tumorsvar (med RECIST). Detta verifierades med ett hazard ratio för död på 0,82 (95 % KI, 0,68 till 0,99) för de patienter vars bästa respons var stabil sjukdom eller progredierande sjukdom.

Tarceva medförde symptomförbättringar genom att signifikant förlänga tid till försämring av hosta, dyspné och smärta jämfört med placebo.

### Pankreascancer (Tarceva administrerad tillsammans med gemcitabin i studie PA.3):

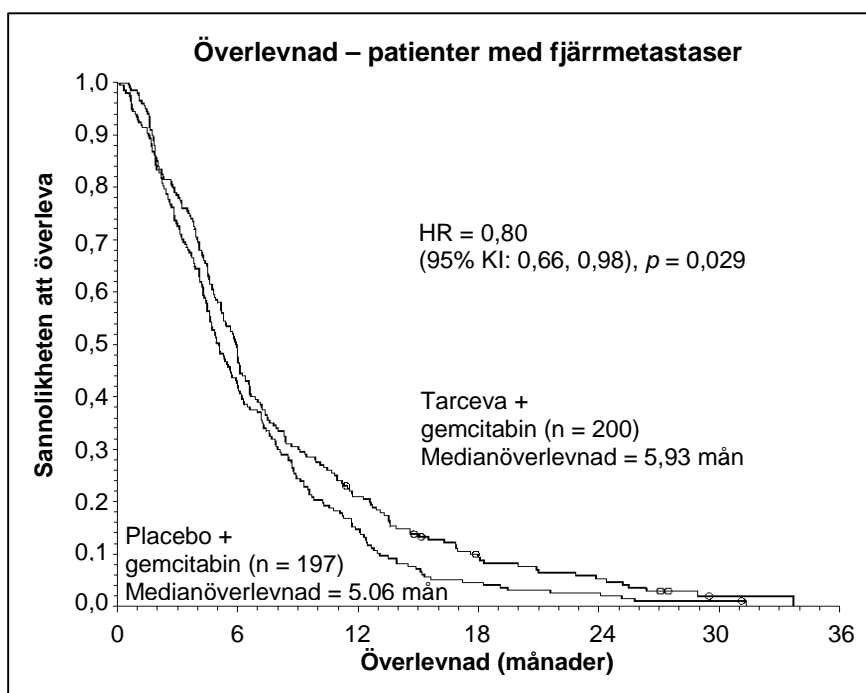
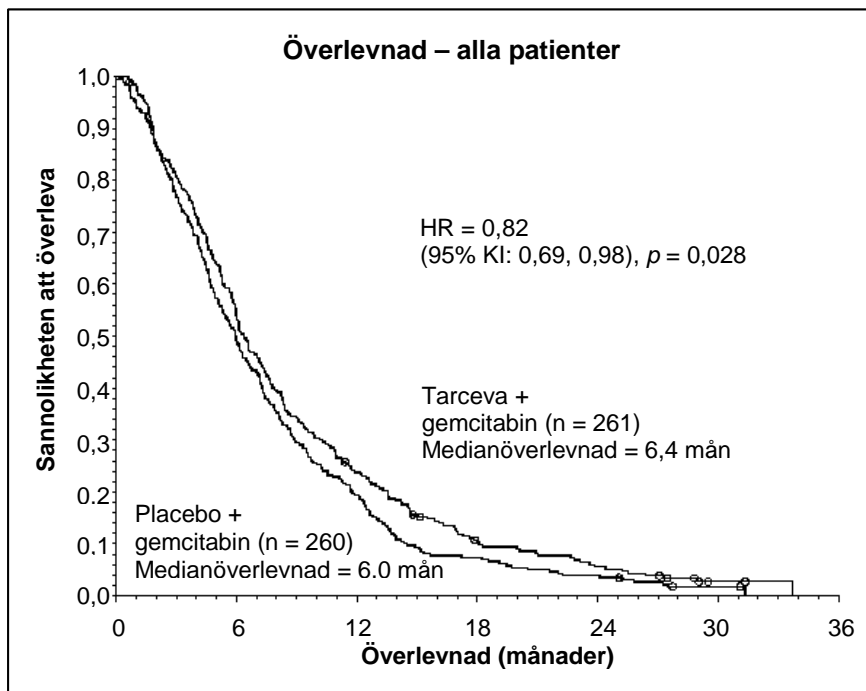
Effekt och säkerhet av Tarceva i kombination med gemcitabin som första linjens behandling utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med lokalt avancerad, icke-resecerbar eller metastaserad pankreascancer. Patienter randomiserades till Tarceva eller placebo en gång dagligen enligt ett kontinuerligt schema plus gemcitabin intravenöst (1000 mg/m<sup>2</sup>, behandlingscykel 1 – dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 och 43 i en 8-veckorscykel; behandlingscykel 2 och efterföljande cykler – dag 1, 8 och 15 i en 4-veckorscykel [godkänd dosering och doseringsschema vid pankreascancer, se gemcitabins produktresumé]). Tarceva eller placebo intogs oralt en gång dagligen till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var överlevnad.

Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg Tarceva plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

Vid studiestart	Tarceva	Placebo
Kvinnor	51 %	44 %
ECOG performance status (PS) = 0 vid studiestart	31 %	32 %
ECOG performance status (PS) = 1 vid studiestart	51 %	51 %
ECOG performance status (PS) = 2 vid studiestart	17 %	17 %
Metastaserad sjukdom vid studiestart	77 %	76 %

Överlevnad utvärderades i "intent-to-treat"-populationen baserad på uppföljande överlevnadsdata. Resultaten presenteras i tabellen nedan (resultaten för patientgrupperna med metastaserad och lokalt avancerad sjukdom är erhållna från en explorativ subgruppsanalys).

Utfall	Tarceva (mån)	Placebo (mån)	Δ (mån)	KI av Δ	HR	KI av HR	P-värde
Totala patientpopulationen							
Medianöverlevnad	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Medelöverlevnad	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Patientpopulation med metastaserad sjukdom							
Medianöverlevnad	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Medelöverlevnad	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Patientpopulation med lokalt avancerad sjukdom							
Medianöverlevnad	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Medelöverlevnad	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



I en "post-hoc"-analys kan patienter med god klinisk status vid studiestart (låg smärtintensitet, god livskvalitet (QoL) och bra PS) erhålla större fördel av Tarceva. Fördelen påverkas framförallt av låga smärtintensitetspoäng.

I en "post-hoc"-analys hade patienter som utvecklade hudutslag en längre överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade hudutslag (medelöverlevnad 7,2 månader jämfört med 5 månader, HR:0,61).

90% av patienterna som behandlades med Tarceva utvecklade hudutslag inom de första 44 dagarna. Mediantid för utveckling av hudutslag var 10 dagar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

**Absorption:** Vid oral administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer av erlotinib efter ca 4 timmar. En studie på normala friska frivilliga försökspersoner gav en uppskattning av den absoluta biotillgängligheten till 59 %. Exponeringen efter en oral dos kan ökas av föda.

**Distribution:** Medelvärdet för den skenbara distributionsvolymen av erlotinib är 232 l och hos människa distribueras erlotinib in i tumörvävnad. I en studie på 4 patienter (3 med icke-småcellig lungcancer och 1 med larynxcancer) som fick dagliga orala doser av 150 mg Tarceva, visade tumörprover från kirurgiska snitt tagna på dag 9 av behandlingen att erlotinibkoncentrationerna i tumör i genomsnitt var 1,185 ng/g av vävnaden. Detta motsvarar ett totalt genomsnitt på 63 % (intervall 5-161 %) av observerade maximala plasmakoncentrationer vid steady-state. De primära aktiva metaboliterna fanns i tumör med genomsnittliga koncentrationer av 160 ng/g vävnad, vilket motsvarade ett totalt genomsnitt på 113 % (intervall 88-130 %) av de observerade maximala plasmakoncentrationerna vid steady-state. Plasmaproteinbindningen är ca 95 %. Erlotinib binds till serumalbumin och alfa-1-syra glykoprotein (AAG).

**Metabolism:** Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolism av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och 1B1 i tumörvävnad bidrar potentiellt till den metaboliska eliminationen av erlotinib.

Det finns tre huvudsakliga metaboliseringsvägar identifierade: 1) O-demetylering av någon av sidokedjorna eller båda, följt av oxidering till karboxylsyror; 2) oxidering av acetylendelen följt av hydrolys till arylkarboxylsyra; och 3) aromatisk hydroxylering av fenyl-acetylendelen. De primära metaboliterna OSI-420 och OSI-413 av erlotinib, vilka produceras genom O-demetylering av någon av sidokedjorna, har jämförbar aktivitet med erlotinib i prekliniska *in vitro* analyser och *in vivo* tumörmodeller. I plasma är deras nivåer <10 % av erlotinibs och uppvisar en likvärdig farmakokinetik som erlotinib.

**Elimination:** Erlotinib elimineras huvudsakligen som metaboliter via faeces (>90 %) och elimination via njuren svarar endast för en liten mängd (ca 9 %) av en oral dos. Mindre än 2 % av den oralt givna dosen utsöndras som moderssubstans. En populationsfarmakokinetisk analys på 591 patienter som enbart fick Tarceva visar ett medelvärde på skenbart clearance på 4,47 l/timme med ett medianvärde för halveringstiden på 36,2 timmar. Tiden för att uppnå plasmakoncentrationer vid steady-state förväntas därför vara ca 7-8 dagar.

### Farmakokinetik för särskilda patientgrupper:

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan skenbart clearance och patientens ålder, kroppsvikt, kön eller etnicitet. Patientfaktorer som korrelerade med erlotinibs farmakokinetik var totalt serumbilirubin, AAG och rökning. Förhöjda serumkoncentrationer av totalt bilirubin och AAG förknippades med ett reducerat clearance av erlotinib. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är oklar. Rökare hade dock ett förhöjt clearance av erlotinib. Detta bekräftades i en farmakokinetisk studie där friska försökspersoner som var icke-rökare respektive cigarettökare fick en oral singeldos av 150 mg erlotinib. Det geometriska medelvärdet för  $C_{max}$  var 1056 ng/ml hos icke-rökarna och 689 ng/ml hos rökarna och kvoten mellan icke-rökare och rökare var i medeltal 65,2 % (95 % KI: 44,3 till 95,9,  $p=0,031$ ). Det geometriska medelvärdet för  $AUC_{0-inf}$  var 18726 ng•h/ml för icke-rökarna och 6718 ng•h/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 35,9 % (95 % KI: 23,7 till 54,3,  $p\leq 0,0001$ ). Det geometriska medelvärdet för  $C_{24tim}$  var 288 ng/ml för icke-rökarna och 34,8 ng/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 12,1 % (95 % KI: 4,82 till 30,2,  $p=0,0001$ ).

I den pivotala fas III-studien på icke-småcellig lungcancer uppnådde nuvarande rökare ett dalvärde i plasmakoncentration vid steady state på 0,65 µg/ml (n=16) vilket var ungefär hälften så mycket som hos tidigare rökare eller patienter som aldrig rökt (1,28 µg/ml, n=108). Denna effekt åtföljdes av en 24 %-ig ökning av skenbar plasmaclearance för erlotinib. I en dos-eskaleringsstudie i fas I hos

nuvarande rökande patienter med icke-småcellig lungcancer, visade farmakokinetiska analyser en ökning av erlotinibexponeringen vid steady state som var proportionell mot given dos av Tarceva från 150 mg till den maximalt tolererade dosen 300 mg. Dalvärdet i plasmakoncentration vid steady state var 1,22 µg/ml (n=17) vid dosen 300 mg hos nuvarande rökare i denna studie.

Baserat på resultaten från farmakokinetiska studier bör rökare rådas att sluta röka under behandling med Tarceva eftersom plasmakoncentrationerna annars kan reduceras.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys föreföll närvaro av opoider medföra en ökning av exponeringen med ca 11 %.

En andra populationsfarmakokinetisk analys utfördes och omfattade erlotinibdata från 204 patienter med pankreascancer som erhöll erlotinib plus gemcitabin. Denna analys visade att de kovariater som påverkade erlotinibs clearance hos patienter från pankreascancerstudien var mycket lika de som sågs i den tidigare farmakokinetiska analysen där erlotinib gavs som monoterapi. Inga nya kovariateffekter identifierades. Samtidig behandling med gemcitabin hade ingen effekt på erlotinibs plasmaclearance.

Det finns inga särskilda studier på barn eller äldre patienter.

*Nedsatt leverfunktion:* Erlotinib elimineras till största delen via levern. Hos patienter med solida tumörer och med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriska medelvärdet för erlotinib  $AUC_{0-t}$  och  $C_{max}$  27000 ng•h/ml respektive 805 ng/ml jämfört med 29300 ng•h/ml respektive 1090 ng/ml hos patienter med adekvat leverfunktion inklusive patienter med primär levercancer eller levermetastaser. Även om  $C_{max}$  var statistiskt signifikant lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion anses denna skillnad inte kliniskt relevant. Det finns inga tillgängliga data på hur gravt nedsatt leverfunktion påverkar erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetisk analys förknippades förhöjda nivåer av totalt bilirubin med ett långsammare clearance av erlotinib.

*Nedsatt njurfunktion:* Erlotinib och dess metaboliter utsöndras inte till någon större del via njuren, eftersom mindre än 9 % av en singeldos utsöndras i urinen. I populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan clearance av erlotinib och kreatininclearance, men det finns inga data tillgängliga för patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De effekter av upprepad dosering som observerades i minst ett djurslag eller studie inkluderade effekter på hornhinnan (atrofi, ulceration), hud (follikulär degeneration och inflammation, rodnad och alopeci), äggstockar (atrofi), lever (levernekros), njure (renal papillär nekros och tubulär utvidgning) och magtarmkanalen (fördröjd magtömning och diarré). Antalet röda blodkroppar var sänkt och antalet vita blodkroppar, framförallt neutrofiler, var förhöjt. Behandlingsrelaterade stegringar av ALAT, ASAT och bilirubin sågs. Dessa fynd observerades vid exponeringar som väl understeg kliniskt relevanta exponeringar.

Baserat på verkningsmekanismen kan erlotinib vara teratogent. Data från reproduktionstoxikologiska tester på råtta och kanin vid doser nära den maximalt tolerabla dosen och/eller maternellt toxiska doser visade reproduktionstoxikologiska effekter (embryotoxicitet på råtta, embryoresorption och fostertoxicitet på kanin) och utvecklingstoxikologiska effekter (minskning av tillväxt och överlevnad hos råtta), men var inte teratogent och påverkade inte fertiliteten. Dessa fynd observerades vid kliniskt relevanta exponeringar.

Erlotinib uppvisade negativa resultat i konventionella genotoxicitetsstudier. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

En lindrig fototoxisk hudreaktion observerades hos råtta efter UV-strålning.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Natriumstärkelseglykolat Typ A  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Tabletthölje:*

Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Hypromellos (E464)

#### *Gul tryckfärg:*

Shellack (E904)  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC blister täckt med aluminiumfolie innehållande 30 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/311/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19 september 2005

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tarceva 100 mg

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa tabletter med ”Tarceva 100” och logotyp tryckt i grått på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Icke-småcellig lungcancer:

Tarceva används som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cykler standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi.

Tarceva är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling.

När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnads fördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer (se avsnitt 5.1).

#### Pankreascancer:

Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer.

När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Ingen överlevnads fördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Tarceva bör ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Icke-småcellig lungcancer:

Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 150 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag.

#### Pankreascancer:

Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 100 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag, i kombination med gemcitabin (se gemcitabins produktresumé för indikationen pankreascancer).

Hos patienter som inte utvecklar hudutslag (rash) inom de första 4-8 veckornas behandling ska fortsatt behandling med Tarceva utvärderas på nytt (se avsnitt 5.1).

Om dosjustering krävs, minska stegvis med 50 mg i taget (se avsnitt 4.4).

Tarceva finns tillgängligt i styrkorna 25 mg, 100 mg och 150 mg.

Samtidig användning av substrat och modulatorer för CYP3A4 kan kräva dosjustering (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion: Erlotinib elimineras genom levermetabolism och utsöndring via gallan. Även om exponering av erlotinib var likadan hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) jämfört med patienter med adekvat leverfunktion, ska försiktighet iaktas när Tarceva administreras till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosreduktion eller avbrytande av behandling med Tarceva ska övervägas om allvarliga biverkningar förekommer. Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (ASAT/SGOT och ALAT/SGPT >5 x ULN). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion: Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatininkoncentration >1,5 gånger den övre normalgränsen). Baserat på farmakokinetiska data tycks inte dosjusteringar vara nödvändiga för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Användning på barn: Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter yngre än 18 år. Användning av Tarceva hos barn rekommenderas inte.

Rökare: Cigarettökning har visats minska exponeringen av erlotinib med 50-60 %. Den maximala tolererade dosen av Tarceva var 300 mg hos patienter med icke-småcellig lungcancer som rökte cigaretter. Effekt och säkerhet över lång tid för en dos som är högre än rekommenderade startdoser har inte fastställts hos patienter som fortsätter att röka cigaretter (se avsnitt 4.5 och 5.2). Därför ska nuvarande rökare rådas att sluta röka, eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med hos icke-rökare.

### **4.3 Kontraindikationer**

Allvarlig överkänslighet mot erlotinib eller mot något ingående hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Potentia inducerare av CYP3A4 kan minska effekten av erlotinib medan potentia hämmare av CYP3A4 kan leda till ökad toxicitet. Samtidig behandling med dessa typer av läkemedel ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Rökare bör rådas att sluta röka eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med icke-rökare. Minskningen är troligen av klinisk betydelse (se avsnitt 4.5).

Sällsynta fall liknande interstitiell lungsjukdom, inkluderande dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer, pankreascancer eller andra avancerade solida tumörer. I den pivotala studien BR.21 var förekomsten av interstitiell lungsjukdom (0,8 %) densamma för både placebo- och Tarcevagrupperna hos patienter med icke-småcellig lungcancer. I pankreascancerstudien i kombination med gemcitabin, var förekomsten av biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom 2,5 % i gruppen som fick Tarceva plus gemcitabin jämfört med 0,4 % i behandlingsgruppen med placebo plus gemcitabin. Den totala förekomsten hos Tarcevabehandlade patienter i alla studier (inklusive okontrollerade studier och studier med samtidig kemoterapi) är ca 0,6 % jämfört med 0,2 % hos placebobehandlade patienter. De diagnoser som rapporterades hos patienter som misstänktes ha biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom omfattade pneumonit, strålningspneumonit, överkänslighetspneumonit, interstitiell pneumoni, interstitiell lungsjukdom, obliterativ bronkiolit, lungfibros, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), alveolit och lunginfiltration. Symtom startade från ett par dagar till flera månader efter att Tarcevabehandling inletts. Det var

vanligt med komplicerande eller bidragande faktorer såsom samtidig eller tidigare kemoterapi, tidigare strålning, etablerad parenkymal lungsjukdom, metastaserad lungsjukdom eller lunginfektioner.

Hos patienter som plötsligt utvecklar nya och/eller progressiva och oförklarliga lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. Patienter som samtidigt behandlas med erlotinib och gemcitabin ska noggrant kontrolleras avseende utveckling av biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom. Om interstitiell lungsjukdom diagnosticeras, ska Tarceva sättas ut och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Diarré har uppträtt hos ca 50 % av patienter som behandlats med Tarceva, och måttlig eller svår diarré ska behandlas med t ex loperamid. I vissa fall kan en dosreduktion vara nödvändig. I de kliniska studierna minskades doserna stegvis med 50 mg i taget. Dosreduktioner med 25 mg i taget har inte studerats. Vid svår eller långvarig diarré, illamående, anorexi eller kräkningar förknippade med dehydrering ska behandling med Tarceva avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas för att behandla dehydreringen (se avsnitt 4.8). Sällsynta fall av hypokalemi och njursvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats. Vissa fall var sekundära effekter av svår dehydrering pga diarré, kräkningar och/eller anorexi, medan andra komplicerades av samtidig kemoterapibehandling. För svåra eller ihållande fall av diarré, eller för tillstånd som leder till dehydrering, framförallt hos grupper av patienter med försvårande riskfaktorer (samtidiga behandlingar, symtom eller sjukdomar eller andra predisponerande omständigheter inklusive hög ålder), bör behandling med Tarceva tillfälligt avbrytas och erforderliga åtgärder vidtas för att intensivt rehydrera patienterna intravenöst. Dessutom bör njurfunktion och serumelektrolyter, inklusive kalium, kontrolleras hos patienter med risk för dehydrering.

Sällsynta fall av leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med Tarceva. Komplicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel. Hos sådana patienter bör därför periodisk uppföljning av leverfunktionen övervägas. Behandling med Tarceva ska avbrytas vid allvarliga förändringar av leverfunktionen (se avsnitt 4.8). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Patienter som behandlas med Tarceva har en ökad risk att utveckla gastrointestinal perforation, vilket observerades som mindre vanligt förekommande. Patienter som samtidigt behandlas med angiogeneshämmare, kortikosteroider, NSAIDs och/eller taxanbaserad kemoterapi eller som tidigare har haft peptiskt ulcus eller divertikulär sjukdom har en ökad risk. Tarceva-behandling ska avbrytas permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.8).

Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inkluderande mycket sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, som i vissa fall var fatala (se avsnitt 4.8). Tarceva-behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter utvecklar allvarliga bullösa, vesikulära eller exfoliativa tillstånd.

Mycket sällsynta fall av sår på eller perforation av hornhinnan har rapporterats vid användning av Tarceva. Andra ögonbiverkningar inkluderande onormal ögonfransväxt, keratoconjunctivitis sicca eller keratit har rapporterats i samband med Tarceva-behandling, vilka också är riskfaktorer för sår på eller perforation av hornhinnan. Tarceva-behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter uppvisar akuta/förvärrade ögonbiverkningar såsom ögonsmärta (se avsnitt 4.8).

Tabletterna innehåller laktos och ska inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos.

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i övre delen av magtarmkanalen, såsom protonpumpshämmare, H2 antagonister och antacida, kan ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana läkemedel. Kombination av erlotinib med protonpumpshämmare ska undvikas. Effekterna av samtidig administrering av erlotinib med H2 antagonister och antacida är okända; dock är en minskad biotillgänglighet trolig. Samtidig administrering av sådana kombinationer ska därför undvikas (se

avsnitt 4.5). Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Erlotinib är en potent hämmare av CYP1A1, och en måttlig hämmare av CYP3A4 och CYP2C8, samt en stark hämmare av glukuronidering med UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiska betydelsen av den starka CYP1A1-hämningen är inte känd då CYP1A1 uttrycks i mycket begränsad omfattning i human vävnad.

När erlotinib gavs tillsammans med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP1A2, ökade erlotinibs exponering [AUC] signifikant med 39%, medan det inte var någon statistiskt signifikant förändring av  $C_{max}$ . På liknande sätt ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten med 60% och  $C_{max}$  med 48%. Den kliniska betydelsen av denna ökning har inte fastställts. Försiktighet bör iaktas när ciprofloxacin eller potenta CYP1A2 hämmare (t ex fluvoxamin) kombineras med erlotinib. Om biverkningar som förknippas med erlotinib observeras kan erlotinibdosen reduceras..

Tidigare behandling eller samtidig behandling med Tarceva förändrade inte clearance av de prototypa CYP3A4-substraten midazolam och erytromycin, men verkade minska den orala biotillgängligheten av midazolam med upp till 24%. En annan klinisk studie visade att erlotinib inte påverkade farmakokinetiken av CYP3A4/2C8-substratet paklitaxel vid samtidig administrering. Betydelsefulla interaktioner med avseende på clearance av andra CYP3A4-substrat är därför inte troliga.

Hämning av glukuronidering kan orsaka interaktioner med läkemedel som är substrat till UGT1A1 och som enbart elimineras på detta sätt. Patienter med låga nivåer av UGT1A1 eller som har genetiska rubbningar av glukuronideringen (t ex Gilberts sjukdom) kan uppvisa ökade serumkoncentrationer av bilirubin och måste behandlas med försiktighet.

Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolisering av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och CYP1B1 i tumörvävnad kan också potentiellt bidra till den metaboliska eliminationen av erlotinib. Interaktioner kan uppträda med aktiva substanser som metaboliseras av, eller som är hämmare eller inducerare av, dessa enzymer.

Potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten minskar metabolismen av erlotinib och ökar erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av erlotinib och ketokonazol (200 mg peroralt två gånger dagligen i 5 dagar), en potent CYP3A4-hämmare, i en ökning av erlotinibs exponering (86 % av AUC och 69 % av  $C_{max}$ ). Försiktighet ska därför iaktas när erlotinib kombineras med en potent CYP3A4-hämmare, t ex antimykotika av azoltyp (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteashämmare, erytromycin eller klaritromycin. Om nödvändigt bör erlotinibdosen reduceras, framförallt om besvärande biverkningar observeras.

Potenta inducerare av CYP3A4-aktiviteten ökar metabolismen av erlotinib och minskar signifikant erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie medförde samtidig administrering av erlotinib och rifampicin (600 mg peroralt fyra gånger dagligen i 7 dagar), en potent inducerare av CYP3A4, en minskning av medianvärdet för erlotinibs AUC med 69 %. Samtidig administrering av rifampicin med Tarceva i en singeldos om 450 mg resulterade i en medelxponering av erlotinib (AUC) på 57,5% av den som fås efter en oral singeldos om 150 mg Tarceva utan rifampicin. Samtidig behandling av Tarceva med inducerare av CYP3A4 bör därför undvikas. För patienter som behöver samtidig behandling med Tarceva och en potent inducerare av CYP3A4, såsom rifampicin, bör en dosökning till 300 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning (som inkluderar njur- och leverfunktion samt serumelektrolyter). Om denna dosering tolereras väl under mer än 2 veckor kan en ytterligare dosökning till 450 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning. Minskad exponering kan också uppträda med andra inducerare t ex fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesört (*hypericum perforatum*). Försiktighet ska iaktas när dessa aktiva substanser kombineras med

erlotinib. Om möjligt ska alternativa behandlingar som saknar potent CYP3A4-inducerande aktivitet övervägas.

Stegring av internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) och blödningshändelser inkluderande gastrointestinal blödning har rapporterats i kliniska studier, vissa av dem förknippade med samtidig användning av warfarin (se avsnitt 4.8) och vissa med samtidig administrering av NSAID. Patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia av kumarin-derivattyp ska regelbundet kontrolleras avseende förändringar i protrombintid eller INR.

Resultat från en farmakokinetisk interaktionsstudie indikerade en signifikant 2,8-, 1,5- respektive 9-faldig minskning av  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  respektive plasmakoncentration 24 timmar efter administrering av Tarceva till rökare jämfört med icke-rökare (se avsnitt 5.2). Patienter som fortfarande röker ska därför uppmantras att sluta röka så tidigt som möjligt innan behandling med Tarceva inleds eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib annars blir lägre. Den kliniska effekten av den minskade exponeringen har inte formellt utvärderats men är troligen av klinisk betydelse.

Erlotinib är ett substrat för P-glykoprotein, som är en transportör av aktiv substans. Samtidig administrering av hämmare av P-glykoprotein, t ex ciklosporin och verapamil, kan leda till förändrad distribution och/eller förändrad elimination av erlotinib. Effekterna av denna interaktion på t ex CNS-toxicitet har inte fastställts. Försiktighet bör iaktas i sådana situationer.

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i den övre delen av magtarmkanalen kan därför ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Vid samtidig administrering av erlotinib med omeprazol, en protonpumpshämmare, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 46 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] med 61 %.  $T_{max}$  eller halveringstid förändrades inte. Samtidig administrering av Tarceva med 300 mg ranitidin, en H<sub>2</sub>-receptorantagonist, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] med 54 %. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När Tarceva doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin 2 gånger dagligen minskade däremot erlotinibs exponering [AUC] endast med 15 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] endast med 17 %. Effekten av antacida på erlotinibs absorption har inte studerats, men absorptionen kan försämrats och därmed ge lägre plasmanivåer. Sammanfattningsvis ska kombination av erlotinib med protonpumpshämmare undvikas. Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva. Om användning av ranitidin övervägs ska det användas på ett separat sätt, dvs Tarceva måste tas minst 2 timmar innan eller 10 timmar efter ranitidin.

I en fas Ib-studie hade gemcitabin inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik och erlotinib hade heller inga signifikanta effekter på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib ökar koncentrationerna av platina. I en klinisk studie ledde samtidig användning av erlotinib med karboplatin och paklitaxel till en ökning av totalt  $AUC_{0-48}$  för platina med 10,6 %. Även om ökningen var statistiskt signifikant bedöms inte storleken av denna skillnad som kliniskt betydelsefull. I klinisk praxis kan det finnas andra medverkande faktorer, såsom nedsatt njurfunktion, som kan leda till ökad exponering av karboplatin. Karboplatin och paklitaxel hade inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik.

Capecitabin kan öka koncentrationerna av erlotinib. När erlotinib gavs i kombination med capecitabin erhöles en statistiskt signifikant ökning av erlotinibs AUC och en marginell ökning av  $C_{max}$  jämfört med värden som observerades i en annan studie där erlotinib gavs ensamt. Erlotinib hade inga signifikanta effekter på farmakokinetiken av capecitabin.

#### 4.6 Graviditet och amning

Studier där gravida kvinnor behandlats med erlotinib har inte genomförts. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida när de behandlas med Tarceva. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas under behandling och under minst 2 veckor efter avslutad behandling. Behandling av gravida kvinnor ska endast fortsätta om den potentiella nyttan för modern överväger risken för fostret.

Det är inte känt om erlotinib utsöndras i bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Tarceva.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Erlotinib är dock inte förknippad med påverkan på den mentala förmågan.

#### 4.8 Biverkningar

##### Icke-småcellig lungcancer (Tarceva administrerad som monoterapi):

I en randomiserad dubbelblind studie (BR.21; Tarceva gavs som andra linjens behandling), var hudutslag ("rash"; 75 %) och diarré (54 %) var de vanligaste rapporterade biverkningarna. De flesta var av svårighetsgrad 1-2 och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Hudutslag och diarré av grad 3-4 uppträdde hos 9 % respektive 6 % av Tarcevabehandlade patienter och vardera biverkan resulterade i avbrytande av studien hos 1 % av patienterna. Dosreduktion på grund av hudutslag eller diarré krävdes hos 6 % respektive 1 % av patienterna. I studie BR.21 var mediantiden till att hudutslag uppträdde 8 dagar, och mediantiden till att diarré uppträdde 12 dagar.

I allmänhet manifesteras hudutslagen som milda till måttliga erytematösa och papulopustulösa hudutslag som kan uppträda eller försämrans på solexponerade ytor. För patienter som exponeras för sol, kan skyddande klädsel och/eller användning av solskyddsmedel (t. ex. mineralinnehållande) vara lämpligt.

Biverkningar, som i den pivotala studien BR.21 uppträdde mer frekvent ( $\geq 3$  %) hos Tarcevabehandlade patienter jämfört med placebogruppen, och hos minst 10 % av patienterna i Tarcevagruppen, sammanfattas i Tabell 1 enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabell 1: Mycket vanliga biverkningar i studie BR.21

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
<b>MedDRA föredragen beteckning</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Anorexi	52	8	1	38	5	<1
<i>Ögon</i>						
Konjunktivit	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA föredragen beteckning	%	%	%	%	%	%
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Dyspné	41	17	11	35	15	11
Hosta	33	4	0	29	2	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Illamående	33	3	0	24	2	0
Kräkningar	23	2	<1	19	2	0
Stomatit	17	<1	0	3	0	0
Buksmärta	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	75	8	<1	17	0	0
Klåda	13	<1	0	5	0	0
Torr hud	12	0	0	4	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Trötthet	52	14	4	45	16	4

\* Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

\*\* Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

\*\*\* Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

I en annan dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad fas III-studie, BO18192, SATURN, gavs Tarceva som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi. I SATURN ingick 889 patienter med avancerad, recidiverande eller metastaserande NSCLC efter första linjens platinabaserad standard-kemoterapi och inga nya säkerhetssignaler identifierades.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med Tareva i studie BO18192 var hudutslag och diarré (oavsett grad 49% respektive 20%), där de flesta var grad 1/2 i allvarlighetsgrad och var hanterbara utan behandling. Grad 3 för hudutslag inträffade hos 6% och för diarré hos 2% av patienterna. Inga grad 4 hudutslag eller diarré observerades. Avbrytande av behandling av Tarceva pga hudutslag inträffade hos 1% och pga diarré hos <1% av patienterna. Dosmodificeringar (avbrytande eller reduktion) pga hudutslag inträffade hos 8,3% och pga diarré hos 3% av patienterna.

#### Pankreascancer (Tarceva administrerad tillsammans med gemcitabin):

De vanligaste rapporterade biverkningarna i den pivotala studien PA.3 med pankreascancerpatienter som fick Tarceva 100 mg plus gemcitabin var trötthet, hudutslag och diarré. I behandlingsgruppen med Tarceva plus gemcitabin rapporterades både hudutslag och diarré av grad 3/4 hos vardera 5 % av patienterna. Mediantiden till att hudutslag och diarré uppträdde var 10 dagar respektive 15 dagar. Både hudutslag och diarré resulterade i dosreduktioner hos 2 % av patienterna, och medförde avbrytande av studien hos upp till 1 % av patienterna som fick Tarceva plus gemcitabin.

Biverkningar som uppträdde mer frekvent ( $\geq 3\%$ ) hos de patienter som behandlades med Tarceva 100 mg plus gemcitabin jämfört med den grupp som fick placebo plus gemcitabin i den pivotala studien PA.3, och hos minst 10 % av patienterna i gruppen som fick Tarceva 100 mg plus gemcitabin, sammanfattas med gradering enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) i Tabell 2.

Tabell 2: Mycket vanliga biverkningar i studie PA.3 (100 mg kohort)

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
<b>MedDRA föredragen beteckning</b>	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Viktminskning	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiska störningar</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>						
Huvudvärk	15	<1	0	10	0	0
Neuropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Hosta	16	0	0	11	0	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatit	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	69	5	0	30	1	0
Alopeci	14	0	0	11	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Trötthet	73	14	2	70	13	2
Stelhet	12	0	0	9	0	0

\*Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

\*\* Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

\*\*\* Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

#### Andra observationer:

Säkerhetsutvärderingen av Tarceva baseras på data från fler än 1200 patienter som behandlades med minst en 150 mg dos av Tarceva i monoterapi samt fler än 300 patienter som fick Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Följande termer används för att indela biverkningarna frekvensvis: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); sällsynta (>1/10000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10000) inklusive enstaka fallrapporter.

Följande biverkningar har observerats hos patienter som erhöll Tarceva i monoterapi och hos patienter som erhöll Tarceva tillsammans med kemoterapi. Mycket vanliga biverkningar presenteras i Tabell 1 och 2, medan biverkningar med annan frekvens sammanfattas nedan.

*Magtarmkanalen:*

*Vanliga:* Gastrointestinal blödning. I kliniska studier har vissa fall förknippats med samtidig användning av warfarin (se avsnitt 4.5) och vissa med samtidig användning av NSAID.

*Mindre vanliga:* Gastrointestinala perforationer.

*Hud och subkutan vävnad:*

*Vanliga:* Alopeci.

*Vanliga (i PA.3):* Torr hud.

*Vanliga:* Paronyki.

*Mindre vanliga:* Hirsutism, förändringar av ögonbryn samt sköra och lösa naglar.

*Mindre vanliga:* Milda hudreaktioner som hyperpigmentering.

*Mycket sällsynta:* Fall som liknar Stevens-Johnson syndrom/toxiskt epidermal nekrols, vilka i vissa fall var fatala.

*Lever och gallvägar:*

*Mycket vanliga (i PA.3)*

*Vanliga (i BR.21):* Onormala leverfunktionsvärden (inklusive förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], bilirubin). Dessa var övervägande milda eller måttliga i svårighetsgrad, övergående till sin natur eller förknippade med levermetastaser.

*Sällsynta:* Sällsynta fall av leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med Tarceva. Komlicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

*Ögon:*

*Vanliga:* Keratit.

*Vanliga:* Konjunktivit i studie PA.3.

*Mindre vanliga:* Förändringar av ögonfransar (inkluderande inåtväxande ögonfransar, ökad tillväxt och förtjockning av ögonfransarna).

*Mycket sällsynta:* Sår och perforationer av hornhinnan.

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:*

*Vanliga:* Epistaxis.

*Mindre vanliga:* Allvarlig interstitiell lungsjukdom, inkluderande dödsfall, hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer eller andra avancerade solida tumörer (se avsnitt 4.4).

## 4.9 Överdoser

Enstaka orala doser av Tarceva upp till 1000 mg erlotinib hos friska försökspersoner, och upp till 1600 mg hos cancerpatienter, har tolererats. Upprepad dosering två gånger dagligen med 200 mg hos friska försökspersoner tolererades dåligt efter bara några få dagars dosering. Baserat på data från dessa studier, kan allvarliga biverkningar såsom diarré, hudutslag och möjligen ökad aktivitet av levertransaminaser uppträda vid doser över den rekommenderade dosen. Vid misstänkt överdosering ska behandling med Tarceva avbrytas och symptomatisk behandling påbörjas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XE03

Erlotinib är en epidermal tillväxtfaktorreceptor/human epidermal tillväxtfaktorreceptor typ 1 (EGFR är även känt som HER1) tyrosinkinashämmare. Erlotinib är en potent hämmare av den intracellulära fosforyleringen av EGFR. EGFR uttrycks på cellytan av normala celler och cancerceller. I prekliniska modeller resulterar hämning av EGFR fosfotyrosin i cellstas och/eller celldöd.

Icke-småcellig lungcancer (Tarceva administrerad som monoterapi):

Underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi:

Effekt och säkerhet för Tarceva som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi vid NSCLC visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BO18192, SATURN). Denna studie utfördes med 889 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC som inte progredierat efter 4 cykler med platinabaserad kombinationskemoterapi. Patienterna randomiserades 1:1 för att få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt en gång dagligen till sjukdomsprogression. Den primära effektvariabeln var progressionsfri överlevnad hos alla patienter och hos patienter med en EGFR IHC-positiv tumör. Demografiska data och sjukdomskaraktäristik före behandlingsstart var välbalanserat mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter med EGFR PS>1, signifikanta comorbiditeter i lever eller njure inkluderades inte i studien.

*Resultat för ITT (intention-to-treat)-populationen:*

Den primära PFS-analysen hos alla patienter (n=889) visade en hazard ratio (HR) för PFS på 0,71 (95% KI, 0,62 till 0,82; p<0,0001) i Tarcevagrupperna jämfört med placebogruppen. Medelvärde för PFS var 22,4 veckor i Tarcevagrupperna jämfört med 16,0 veckor i placebogruppen. PFS-resultaten bekräftades av en oberoende utvärdering av datortomografierna. Livskvalitetsmätningar tydde inte på en skadlig effekt av erlotinib jämfört med placebo.

Ett PFS HR på 0,69 (95% KI, 0,58 till 0,82; p<0,0001) observerades i den andra primära patientpopulationen med EGFR IHC positiva tumörer (n=621). Medelvärde för PFS var 22,8 veckor i Tarcevagrupperna (intervall 0,1 till 78,9 veckor) jämfört med 16,2 veckor i placebogruppen (intervall 0,1 till 88,1 veckor). Den progressionsfria överlevnaden efter 6 månader var 27% för Tarceva respektive 16% för placebo.

Beträffande den sekundära effektparametern överlevnad var HR 0,81 (95% KI, 0,70 till 0,95; p=0,0088). Medianen för överlevnad var 12,0 månader i Tarcevagrupperna jämfört med 11,0 månader i placebogruppen.

Patienter med EGFR-aktiverande mutationer hade den största nyttan (n=49, PFS HR=0,10, 95% KI 0,04 till 0,25; p<0,0001). Hos patienter med EGFR vildtypstumörer (n=388) var PFS HR=0,78, 95% KI 0,63 till 0,96; p=0,0185) och HR för överlevnad var 0,77 (95% KI, 0,61 till 0,97; p=0,0243).

*Patienter med stabil sjukdom efter kemoterapi:*

Patienter med stabil sjukdom (n=487) hade ett HR för PFS på 0,68 (95% KI, 0,56 till 0,83, p<0,0001; median 12,1 veckor i Tarceva-gruppen och 11,3 veckor i placebogruppen) och ett HR för överlevnad på 0,72 (95% KI, 0,59 till 0,89); p=0,0019; median 11,9 månader i Tarceva-gruppen och 9,6 månader i placebogruppen).

Effekten på överlevnad undersöktes hos olika subgrupper av patienter med stabil sjukdom som fick Tarceva. Analysen visade ingen större kvalitativ skillnad mellan patienter med skivepitelcancer (HR = 0,67, 95% KI, 0,48-0,92) respektive icke skivepitelcancer (HR=0,76, 95% KI, 0,59-1,00) samt mellan patienter med EGFR aktiverande mutationer (HR = 0,48, 95% KI, 0,14-1,62) och utan EGFR aktiverande mutationer (HR=0,65 (95% KI, 0,48-0,87)).

### Behandling efter svikt på minst en tidigare kemoterapiregim: :

Effekten och säkerheten av Tarceva som andra/tredje linjens behandling visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BR.21) med 731 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som sviktat på minst en kemoterapibehandling. Patienterna randomiserades 2:1 till behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt en gång dagligen. Studiens effektmått inkluderade överlevnad, progressionsfri överlevnad (PFS), responsfrekvens, responsduration, tid till försämring av lungcancerrelaterade symtom (hosta, dyspné och smärta) och säkerhet. Det primära effektmåttet var överlevnad.

Demografiska karakteristika var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Ungefär två tredjedelar av patienterna var män och ca en tredjedel hade ett värde på ECOG performance status (PS) på 2 vid inklusion i studien och 9 % hade ett ECOG PS på 3 vid inklusion. Nittiotre procent och 92 % av alla patienter i Tarceva- respektive placebogruppen hade tidigare erhållit platinainnehållande behandling och 36 % respektive 37 % av patienterna hade tidigare erhållit taxanbehandling.

Det justerade hazard ratio (HR) för död i Tarcevagrupper jämfört med placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensintervall [KI], 0,60 till 0,87) ( $p = 0,001$ ). Andelen patienter som levde vid 12 månader var 31,2 % för Tarcevagrupper respektive 21,5 % för placebogruppen. Medianöverlevnaden var 6,7 månader i Tarcevagrupper (95 % KI, 5,5 till 7,8 månader) jämfört med 4,7 månader i placebogruppen (95 % KI, 4,1 till 6,3 månader).

Effekten på överlevnad undersöktes för olika patientundergrupper. Tarcevas effekt på överlevnad var jämförbar hos patienter med ett performance status (ECOG) vid studiestart på 2-3 (HR = 0,77, KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73, KI 0,6-0,9), hos manliga patienter (HR = 0,76, KI 0,6-0,9) eller kvinnliga patienter (HR = 0,80, KI 0,6-1,1), hos patienter yngre än 65 år (HR = 0,75, KI 0,6-0,9) eller äldre patienter (HR = 0,79, KI 0,6-1,0), hos patienter med en tidigare behandling (HR = 0,76, KI 0,6-1,0) eller fler än en tidigare behandling (HR = 0,75, KI 0,6-1,0), hos kaukasiska patienter (HR = 0,79, KI 0,6-1,0) eller asiatiska patienter (HR = 0,61, KI 0,4-1,0), hos patienter med adenokarcinom (HR = 0,71, KI 0,6-0,9) eller skivepitelcancer (HR = 0,67, KI 0,5-0,9), men inte hos patienter med andra histologier (HR = 1,04, KI 0,7-1,5), patienter med sjukdom av stadium IV vid diagnos (HR = 0,92, KI 0,7-1,2) eller sjukdom lägre än stadium IV vid diagnos (HR = 0,65, KI 0,5-0,8). Patienter som aldrig hade rökt hade en avsevärt större fördel av erlotinib (HR för överlevnad = 0,42, KI 0,28-0,64) jämfört med nuvarande eller tidigare rökare (HR = 0,87, KI 0,71-1,05).

Hos de 45 % av patienterna vars EGFR-uttryck var känt var hazard ratio 0,68 (KI 0,49-0,94) för patienter med EGFR-positiva tumörer och 0,93 (KI 0,63-1,36) för patienter med EGFR-negativa tumörer (bestämt med en standardiserad immunhistokemisk metod [EGFR pharmDx] som definierade EGFR-negativitet som färgning av mindre än 10 % av tumörcellerna). Hos de återstående 55 % av patienterna med okänt EGFR-uttryck var hazard ratio 0,77 (KI 0,61-0,98).

Medianvärdet för PFS var 9,7 veckor i Tarcevagrupper (95 % KI, 8,4 till 12,4 veckor) jämfört med 8,0 veckor i placebogruppen (95 % KI, 7,9 till 8,1 veckor).

Objektiv responsfrekvens med RECIST var 8,9 % (95 % KI, 6,4 till 12,0) i Tarcevagrupper. De första 330 patienterna utvärderades centralt (responsfrekvens 6,2 %); 401 patienter utvärderades av provaren (responsfrekvens 11,2 %).

Medianvärdet för responsduration var 34,3 veckor, och varierade mellan 9,7 till 57,6+ veckor. Andelen patienter som upplevde komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom var 44,0 % för Tarcevagrupper respektive 25,7 % för placebogruppen ( $p = 0,004$ ).

En överlevnadsfördel av Tarceva observerades också hos patienter som inte fick något objektivt tumorsvar (med RECIST). Detta verifierades med ett hazard ratio för död på 0,82 (95 % KI, 0,68 till 0,99) för de patienter vars bästa respons var stabil sjukdom eller progredierande sjukdom.

Tarceva medförde symptomförbättringar genom att signifikant förlänga tid till försämring av hosta, dyspné och smärta jämfört med placebo.

### Pankreascancer (Tarceva administrerad tillsammans med gemcitabin i studie PA.3):

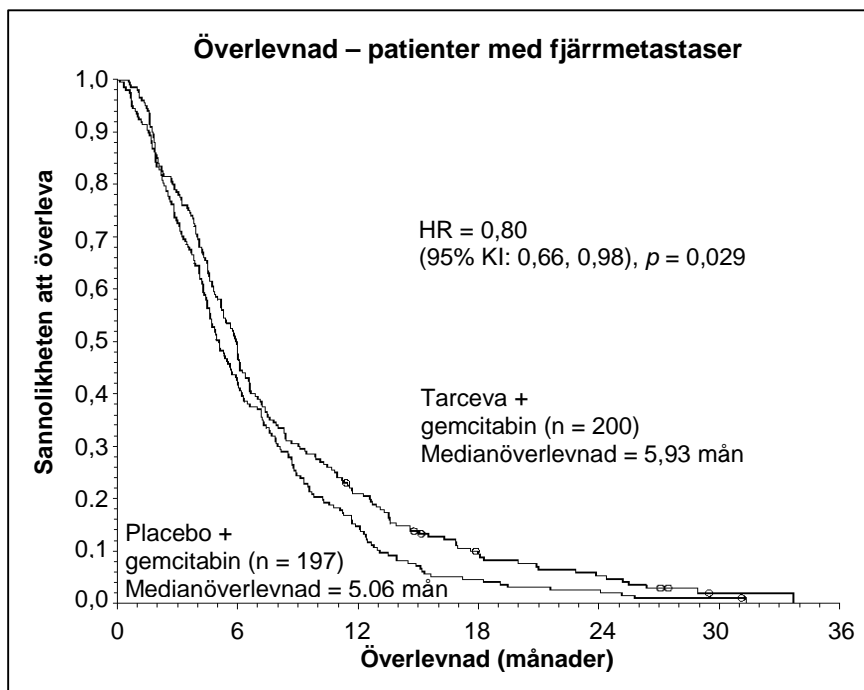
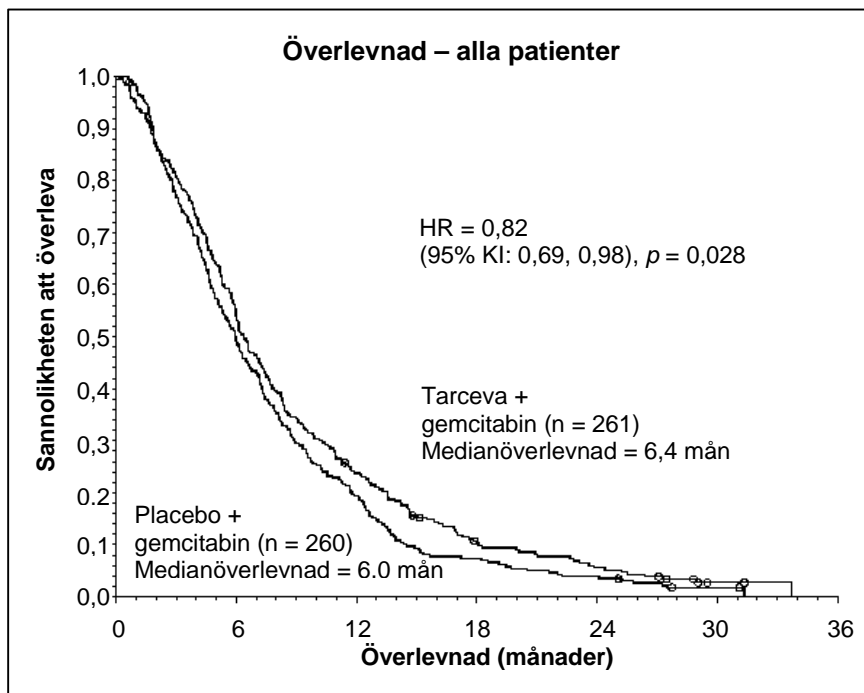
Effekt och säkerhet av Tarceva i kombination med gemcitabin som första linjens behandling utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med lokalt avancerad, icke-resecerbar eller metastaserad pankreascancer. Patienter randomiserades till Tarceva eller placebo en gång dagligen enligt ett kontinuerligt schema plus gemcitabin intravenöst (1000 mg/m<sup>2</sup>, behandlingscykel 1 – dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 och 43 i en 8-veckorscykel; behandlingscykel 2 och efterföljande cykler – dag 1, 8 och 15 i en 4-veckorscykel [godkänd dosering och doseringsschema vid pankreascancer, se gemcitabins produktresumé]). Tarceva eller placebo intogs oralt en gång dagligen till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var överlevnad.

Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg Tarceva plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

Vid studiestart	Tarceva	Placebo
Kvinnor	51%	44%
ECOG performance status (PS) = 0 vid studiestart	31%	32%
ECOG performance status (PS) = 1 vid studiestart	51%	51%
ECOG performance status (PS) = 2 vid studiestart	17%	17%
Metastaserad sjukdom vid studiestart	77%	76%

Överlevnad utvärderades i "intent-to-treat"-populationen baserad på uppföljande överlevnadsdata. Resultaten presenteras i tabellen nedan (resultaten för patientgrupperna med metastaserad och lokalt avancerad sjukdom är erhållna från en explorativ subgruppsanalys).

Utfall	Tarceva (mån)	Placebo (mån)	Δ (mån)	KI av Δ	HR	KI av HR	P-värde
Totala patientpopulationen							
Medianöverlevnad	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Medelöverlevnad	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Patientpopulation med metastaserad sjukdom							
Medianöverlevnad	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Medelöverlevnad	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Patientpopulation med lokalt avancerad sjukdom							
Medianöverlevnad	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Medelöverlevnad	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



I en "post-hoc"-analys kan patienter med god klinisk status vid studiestart (låg smärtintensitet, god livskvalitet (QoL) och bra PS) erhålla större fördel av Tarceva. Fördelen påverkas framförallt av låga smärtintensitetspoäng.

I en "post-hoc"-analys hade patienter som utvecklade hudutslag en längre överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade hudutslag (medelöverlevnad 7,2 månader jämfört med 5 månader, HR:0,61).

90% av patienterna som behandlades med Tarceva utvecklade hudutslag inom de första 44 dagarna. Mediantid för utveckling av hudutslag var 10 dagar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

**Absorption:** Vid oral administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer av erlotinib efter ca 4 timmar. En studie på normala friska frivilliga försökspersoner gav en uppskattning av den absoluta biotillgängligheten till 59 %. Exponeringen efter en oral dos kan ökas av föda.

**Distribution:** Medelvärdet för den skenbara distributionsvolymen av erlotinib är 232 l och hos människa distribueras erlotinib in i tumörvävnad. I en studie på 4 patienter (3 med icke-småcellig lungcancer och 1 med larynxcancer) som fick dagliga orala doser av 150 mg Tarceva, visade tumörprover från kirurgiska snitt tagna på dag 9 av behandlingen att erlotinibkoncentrationerna i tumör i genomsnitt var 1,185 ng/g av vävnaden. Detta motsvarar ett totalt genomsnitt på 63 % (intervall 5-161 %) av observerade maximala plasmakoncentrationer vid steady-state. De primära aktiva metaboliterna fanns i tumör med genomsnittliga koncentrationer av 160 ng/g vävnad, vilket motsvarade ett totalt genomsnitt på 113 % (intervall 88-130 %) av de observerade maximala plasmakoncentrationerna vid steady-state. Plasmaproteinbindningen är ca 95 %. Erlotinib binds till serumalbumin och alfa-1-syra glykoprotein (AAG).

**Metabolism:** Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolism av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och 1B1 i tumörvävnad bidrar potentiellt till den metaboliska eliminationen av erlotinib.

Det finns tre huvudsakliga metaboliseringsvägar identifierade: 1) O-demetylering av någon av sidokedjorna eller båda, följt av oxidering till karboxylsyror; 2) oxidering av acetylendelen följt av hydrolys till arylkarboxylsyra; och 3) aromatisk hydroxylering av fenyl-acetylendelen. De primära metaboliterna OSI-420 och OSI-413 av erlotinib, vilka produceras genom O-demetylering av någon av sidokedjorna, har jämförbar aktivitet med erlotinib i prekliniska *in vitro* analyser och *in vivo* tumörmodeller. I plasma är deras nivåer <10 % av erlotinibs och uppvisar en likvärdig farmakokinetik som erlotinib.

**Elimination:** Erlotinib elimineras huvudsakligen som metaboliter via faeces (>90 %) och elimination via njuren svarar endast för en liten mängd (ca 9 %) av en oral dos. Mindre än 2 % av den oralt givna dosen utsöndras som moderssubstans. En populationsfarmakokinetisk analys på 591 patienter som enbart fick Tarceva visar ett medelvärde på skenbart clearance på 4,47 l/timme med ett medianvärde för halveringstiden på 36,2 timmar. Tiden för att uppnå plasmakoncentrationer vid steady-state förväntas därför vara ca 7-8 dagar.

### Farmakokinetik för särskilda patientgrupper:

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan skenbart clearance och patientens ålder, kroppsvikt, kön eller etnicitet. Patientfaktorer som korrelerade med erlotinibs farmakokinetik var totalt serumbilirubin, AAG och rökning. Förhöjda serumkoncentrationer av totalt bilirubin och AAG förknippades med ett reducerat clearance av erlotinib. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är oklar. Rökare hade dock ett förhöjt clearance av erlotinib. Detta bekräftades i en farmakokinetisk studie där friska försökspersoner som var icke-rökare respektive cigarettökare fick en oral singeldos av 150 mg erlotinib. Det geometriska medelvärdet för  $C_{max}$  var 1056 ng/ml hos icke-rökarna och 689 ng/ml hos rökarna och kvoten mellan icke-rökare och rökare var i medeltal 65,2 % (95 % KI: 44,3 till 95,9,  $p=0,031$ ). Det geometriska medelvärdet för  $AUC_{0-inf}$  var 18726 ng•h/ml för icke-rökarna och 6718 ng•h/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 35,9 % (95 % KI: 23,7 till 54,3,  $p\leq 0,0001$ ). Det geometriska medelvärdet för  $C_{24tim}$  var 288 ng/ml för icke-rökarna och 34,8 ng/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 12,1 % (95 % KI: 4,82 till 30,2,  $p=0,0001$ ).

I den pivotala fas III-studien på icke-småcellig lungcancer uppnådde nuvarande rökare ett dalvärde i plasmakoncentration vid steady state på 0,65 µg/ml (n=16) vilket var ungefär hälften så mycket som hos tidigare rökare eller patienter som aldrig rökt (1,28 µg/ml, n=108). Denna effekt åtföljdes av en 24 %-ig ökning av skenbar plasmaclearance för erlotinib. I en dos-eskaleringsstudie i fas I hos

nuvarande rökande patienter med icke-småcellig lungcancer, visade farmakokinetiska analyser en ökning av erlotinibexponeringen vid steady state som var proportionell mot given dos av Tarceva från 150 mg till den maximalt tolererade dosen 300 mg. Dalvärdet i plasmakoncentration vid steady state var 1,22 µg/ml (n=17) vid dosen 300 mg hos nuvarande rökare i denna studie.

Baserat på resultaten från farmakokinetiska studier bör rökare rådas att sluta röka under behandling med Tarceva eftersom plasmakoncentrationerna annars kan reduceras.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys föreföll närvaro av opoider medföra en ökning av exponeringen med ca 11 %.

En andra populationsfarmakokinetisk analys utfördes och omfattade erlotinibdata från 204 patienter med pankreascancer som erhöll erlotinib plus gemcitabin. Denna analys visade att de kovariater som påverkade erlotinibs clearance hos patienter från pankreascancerstudien var mycket lika de som sågs i den tidigare farmakokinetiska analysen där erlotinib gavs som monoterapi. Inga nya kovariateffekter identifierades. Samtidig behandling med gemcitabin hade ingen effekt på erlotinibs plasmaclearance.

Det finns inga särskilda studier på barn eller äldre patienter.

*Nedsatt leverfunktion:* Erlotinib elimineras till största delen via levern. Hos patienter med solida tumörer och med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriska medelvärdet för erlotinib  $AUC_{0-t}$  och  $C_{max}$  27000 ng•h/ml respektive 805 ng/ml jämfört med 29300 ng•h/ml respektive 1090 ng/ml hos patienter med adekvat leverfunktion inklusive patienter med primär levercancer eller levermetastaser. Även om  $C_{max}$  var statistiskt signifikant lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion anses denna skillnad inte kliniskt relevant. Det finns inga tillgängliga data på hur gravt nedsatt leverfunktion påverkar erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetisk analys förknippades förhöjda nivåer av totalt bilirubin med ett långsammare clearance av erlotinib.

*Nedsatt njurfunktion:* Erlotinib och dess metaboliter utsöndras inte till någon större del via njuren, eftersom mindre än 9 % av en singeldos utsöndras i urinen. I populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan clearance av erlotinib och kreatininclearance, men det finns inga data tillgängliga för patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De effekter av upprepad dosering som observerades i minst ett djurslag eller studie inkluderade effekter på hornhinnan (atrofi, ulceration), hud (follikulär degeneration och inflammation, rodnad och alopeci), äggstockar (atrofi), lever (levernekros), njure (renal papillär nekros och tubulär utvidgning) och magtarmkanalen (fördröjd magtömning och diarré). Antalet röda blodkroppar var sänkt och antalet vita blodkroppar, framförallt neutrofiler, var förhöjt. Behandlingsrelaterade stegringar av ALAT, ASAT och bilirubin sågs. Dessa fynd observerades vid exponeringar som väl understeg kliniskt relevanta exponeringar.

Baserat på verkningsmekanismen kan erlotinib vara teratogent. Data från reproduktionstoxikologiska tester på råtta och kanin vid doser nära den maximalt tolerabla dosen och/eller maternellt toxiska doser visade reproduktionstoxikologiska effekter (embryotoxicitet på råtta, embryoresorption och fostertoxicitet på kanin) och utvecklingstoxikologiska effekter (minskning av tillväxt och överlevnad hos råtta), men var inte teratogent och påverkade inte fertiliteten. Dessa fynd observerades vid kliniskt relevanta exponeringar.

Erlotinib uppvisade negativa resultat i konventionella genotoxicitetsstudier. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

En lindrig fototoxisk hudreaktion observerades hos råtta efter UV-strålning.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Natriumstärkelseglykolat Typ A  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Tabletthölje:*

Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Hypromellos (E464)

#### *Grå tryckfärg:*

Shellack (E904)  
Gul järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC blister täckt med aluminiumfolie innehållande 30 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/311/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19 september 2005

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tarceva 150 mg

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa tabletter med ”Tarceva 150” och logotyp tryckt i brunt på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Icke-småcellig lungcancer:

Tarceva används som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cykler standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi.

Tarceva är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling.

När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnads fördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer (se avsnitt 5.1).

#### Pankreascancer:

Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer.

När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Ingen överlevnads fördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Tarceva bör ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Icke-småcellig lungcancer:

Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 150 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag.

#### Pankreascancer:

Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 100 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag, i kombination med gemcitabin (se gemcitabins produktresumé för indikationen pankreascancer).

Hos patienter som inte utvecklar hudutslag (rash) inom de första 4-8 veckornas behandling ska fortsatt behandling med Tarceva utvärderas på nytt (se avsnitt 5.1).

Om dosjustering krävs, minska stegvis med 50 mg i taget (se avsnitt 4.4).

Tarceva finns tillgängligt i styrkorna 25 mg, 100 mg och 150 mg.

Samtidig användning av substrat och modulatorer för CYP3A4 kan kräva dosjustering (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion: Erlotinib elimineras genom levermetabolism och utsöndring via gallan. Även om exponering av erlotinib var likadan hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) jämfört med patienter med adekvat leverfunktion, ska försiktighet iakttas när Tarceva administreras till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosreduktion eller avbrytande av behandling med Tarceva ska övervägas om allvarliga biverkningar förekommer. Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (ASAT/SGOT och ALAT/SGPT >5 x ULN). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion: Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatininkoncentration >1,5 gånger den övre normalgränsen). Baserat på farmakokinetiska data tycks inte dosjusteringar vara nödvändiga för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Användning på barn: Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter yngre än 18 år. Användning av Tarceva hos barn rekommenderas inte.

Rökare: Cigarettrökning har visats minska exponeringen av erlotinib med 50-60 %. Den maximala tolererade dosen av Tarceva var 300 mg hos patienter med icke-småcellig lungcancer som rökte cigaretter. Effekt och säkerhet över lång tid för en dos som är högre än rekommenderade startdoser har inte fastställts hos patienter som fortsätter att röka cigaretter (se avsnitt 4.5 och 5.2). Därför ska nuvarande rökare rådas att sluta röka, eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med hos icke-rökare.

### **4.3 Kontraindikationer**

Allvarlig överkänslighet mot erlotinib eller mot något ingående hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Potentia inducerare av CYP3A4 kan minska effekten av erlotinib medan potentia hämmare av CYP3A4 kan leda till ökad toxicitet. Samtidig behandling med dessa typer av läkemedel ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Rökare bör rådas att sluta röka eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med icke-rökare. Minskningen är troligen av klinisk betydelse (se avsnitt 4.5).

Sällsynta fall liknande interstitiell lungsjukdom, inkluderande dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer, pankreascancer eller andra avancerade solida tumörer. I den pivotala studien BR.21 var förekomsten av interstitiell lungsjukdom (0,8 %) densamma för både placebo- och Tarcevagrupper hos patienter med icke-småcellig lungcancer. I pankreascancerstudien i kombination med gemcitabin, var förekomsten av biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom 2,5 % i gruppen som fick Tarceva plus gemcitabin jämfört med 0,4 % i behandlingsgruppen med placebo plus gemcitabin. Den totala förekomsten hos Tarcevabehandlade patienter i alla studier (inklusive okontrollerade studier och studier med samtidig kemoterapi) är ca 0,6 % jämfört med 0,2 % hos placebobehandlade patienter. De diagnoser som rapporterades hos patienter som misstänktes ha biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom omfattade pneumonit,

strålningspneumonit, överkänslighetspneumonit, interstitiell pneumoni, interstitiell lungsjukdom, obliterativ bronkiolit, lungfibros, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), alveolit och lunginfiltration. Symtom startade från ett par dagar till flera månader efter att Tarceva-behandling inletts. Det var vanligt med komplicerande eller bidragande faktorer såsom samtidig eller tidigare kemoterapi, tidigare strålning, etablerad parenkymal lungsjukdom, metastaserad lungsjukdom eller lunginfektioner.

Hos patienter som plötsligt utvecklar nya och/eller progressiva och oförklarliga lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. Patienter som samtidigt behandlas med erlotinib och gemcitabin ska noggrant kontrolleras avseende utveckling av biverkningar liknande interstitiell lungsjukdom. Om interstitiell lungsjukdom diagnosticeras, ska Tarceva sättas ut och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Diarré har uppträtt hos ca 50 % av patienter som behandlats med Tarceva, och måttlig eller svår diarré ska behandlas med t ex loperamid. I vissa fall kan en dosreduktion vara nödvändig. I de kliniska studierna minskades doserna stegvis med 50 mg i taget. Dosreduktioner med 25 mg i taget har inte studerats. Vid svår eller långvarig diarré, illamående, anorexi eller kräkningar förknippade med dehydrering ska behandling med Tarceva avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas för att behandla dehydreringen (se avsnitt 4.8). Sällsynta fall av hypokalemi och njursvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats. Vissa fall var sekundära effekter av svår dehydrering pga diarré, kräkningar och/eller anorexi, medan andra komplicerades av samtidig kemoterapibehandling. För svåra eller ihållande fall av diarré, eller för tillstånd som leder till dehydrering, framförallt hos grupper av patienter med försvårande riskfaktorer (samtidiga behandlingar, symtom eller sjukdomar eller andra predisponerande omständigheter inklusive hög ålder), bör behandling med Tarceva tillfälligt avbrytas och erforderliga åtgärder vidtas för att intensivt rehydrera patienterna intravenöst. Dessutom bör njurfunktion och serumelektrolyter, inklusive kalium, kontrolleras hos patienter med risk för dehydrering.

Sällsynta fall av leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med Tarceva. Komplicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel. Hos sådana patienter bör därför periodisk uppföljning av leverfunktionen övervägas. Behandling med Tarceva ska avbrytas vid allvarliga förändringar av leverfunktionen (se avsnitt 4.8). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Patienter som behandlas med Tarceva har en ökad risk att utveckla gastrointestinal perforation, vilket observerades som mindre vanligt förekommande. Patienter som samtidigt behandlas med angiogeneshämmare, kortikosteroider, NSAIDs och/eller taxanbaserad kemoterapi eller som tidigare har haft peptiskt ulcus eller divertikulär sjukdom har en ökad risk. Tarceva-behandling ska avbrytas permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.8).

Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inkluderande mycket sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolis, som i vissa fall var fatala (se avsnitt 4.8). Tarceva-behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter utvecklar allvarliga bullösa, vesikulära eller exfoliativa tillstånd.

Mycket sällsynta fall av sår på eller perforation av hornhinnan har rapporterats vid användning av Tarceva. Andra ögonbiverkningar inkluderande onormal ögonfransväxt, keratoconjunctivitis sicca eller keratit har rapporterats i samband med Tarceva-behandling, vilka också är riskfaktorer för sår på eller perforation av hornhinnan. Tarceva-behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter uppvisar akuta/förvärrade ögonbiverkningar såsom ögonsmärta (se avsnitt 4.8).

Tabletterna innehåller laktos och ska inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos.

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i övre delen av magtarmkanalen, såsom protonpumpshämmare, H<sub>2</sub>-antagonister och antacida, kan ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana

läkemedel. Kombination av erlotinib med protonpumpshämmare ska undvikas. Effekterna av samtidig administrering av erlotinib med H<sub>2</sub>-antagonister och antacida är okända; dock är en minskad biotillgänglighet trolig. Samtidig administrering av sådana kombinationer ska därför undvikas (se avsnitt 4.5). Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Erlotinib är en potent hämmare av CYP1A1, och en måttlig hämmare av CYP3A4 och CYP2C8, samt en stark hämmare av glukuronidering med UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiska betydelsen av den starka CYP1A1-hämningen är inte känd då CYP1A1 uttrycks i mycket begränsad omfattning i human vävnad.

När erlotinib gavs tillsammans med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP1A2, ökade erlotinibs exponering [AUC] signifikant med 39 %, medan det inte var någon statistiskt signifikant förändring av C<sub>max</sub>. På liknande sätt ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten med 60 % och C<sub>max</sub> med 48%. Den kliniska betydelsen av denna ökning har inte fastställts. Försiktighet bör iaktas när ciprofloxacin eller potenta CYP1A2 hämmare (t ex fluvoxamin) kombineras med erlotinib. Om biverkningar som förknippas med erlotinib observeras kan erlotinibdosen reduceras..

Tidigare behandling eller samtidig behandling med Tarceva förändrade inte clearance av de prototypa CYP3A4-substraten midazolam och erytromycin, men verkade minska den orala biotillgängligheten av midazolam med upp till 24%. En annan klinisk studie visade att erlotinib inte påverkade farmakokinetiken av CYP3A4/2C8-substratet paklitaxel vid samtidig administrering. Betydelsefulla interaktioner med avseende på clearance av andra CYP3A4-substrat är därför inte troliga.

Hämning av glukuronidering kan orsaka interaktioner med läkemedel som är substrat till UGT1A1 och som enbart elimineras på detta sätt. Patienter med låga nivåer av UGT1A1 eller som har genetiska rubbningar av glukuronideringen (t ex Gilberts sjukdom) kan uppvisa ökade serumkoncentrationer av bilirubin och måste behandlas med försiktighet.

Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolisering av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och CYP1B1 i tumörvävnad kan också potentiellt bidra till den metaboliska eliminationen av erlotinib. Interaktioner kan uppträda med aktiva substanser som metaboliseras av, eller som är hämmare eller inducerare av, dessa enzymer.

Potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten minskar metabolismen av erlotinib och ökar erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av erlotinib och ketokonazol (200 mg peroralt två gånger dagligen i 5 dagar), en potent CYP3A4-hämmare, i en ökning av erlotinibs exponering (86 % av AUC och 69 % av C<sub>max</sub>). Försiktighet ska därför iaktas när erlotinib kombineras med en potent CYP3A4-hämmare, t ex antimykotika av azoltyp (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteashämmare, erytromycin eller klaritromycin. Om nödvändigt bör erlotinibdosen reduceras, framförallt om besvärande biverkningar observeras.

Potenta inducerare av CYP3A4-aktiviteten ökar metabolismen av erlotinib och minskar signifikant erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie medförde samtidig administrering av erlotinib och rifampicin (600 mg peroralt fyra gånger dagligen i 7 dagar), en potent inducerare av CYP3A4, en minskning av medianvärdet för erlotinibs AUC med 69 %. Samtidig administrering av rifampicin med Tarceva i en singeldos om 450 mg resulterade i en medelxponering av erlotinib (AUC) på 57,5% av den som fås efter en oral singeldos om 150 mg Tarceva utan rifampicin. Samtidig behandling av Tarceva med inducerare av CYP3A4 bör därför undvikas. För patienter som behöver samtidig behandling med Tarceva och en potent inducerare av CYP3A4, såsom rifampicin, bör en dosökning till 300 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning (som inkluderar njur- och leverfunktion samt serumelektrolyter). Om denna dosering tolereras väl under mer än 2 veckor kan en ytterligare

dosökning till 450 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning. Minskad exponering kan också uppträda med andra inducerare t ex fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesört (*hypericum perforatum*). Försiktighet ska iakttas när dessa aktiva substanser kombineras med erlotinib. Om möjligt ska alternativa behandlingar som saknar potent CYP3A4-inducerande aktivitet övervägas.

Stegring av internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) och blödningshändelser inkluderande gastrointestinal blödning har rapporterats i kliniska studier, vissa av dem förknippade med samtidig användning av warfarin (se avsnitt 4.8) och vissa med samtidig administrering av NSAID. Patienter som behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia av kumarin-derivattyp ska regelbundet kontrolleras avseende förändringar i protrombintid eller INR.

Resultat från en farmakokinetisk interaktionsstudie indikerade en signifikant 2,8-, 1,5- respektive 9-faldig minskning av  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  respektive plasmakoncentration 24 timmar efter administrering av Tarceva till rökare jämfört med icke-rökare (se avsnitt 5.2). Patienter som fortfarande röker ska därför uppmuntras att sluta röka så tidigt som möjligt innan behandling med Tarceva inleds eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib annars blir lägre. Den kliniska effekten av den minskade exponeringen har inte formellt utvärderats men är troligen av klinisk betydelse.

Erlotinib är ett substrat för P-glykoprotein, som är en transportör av aktiv substans. Samtidig administrering av hämmare av P-glykoprotein, t ex ciklosporin och verapamil, kan leda till förändrad distribution och/eller förändrad elimination av erlotinib. Effekterna av denna interaktion på t ex CNS-toxicitet har inte fastställts. Försiktighet bör iakttas i sådana situationer.

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i den övre delen av magtarmkanalen kan därför ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Vid samtidig administrering av erlotinib med omeprazol, en protonpumpshämmare, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 46 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] med 61 %.  $T_{max}$  eller halveringstid förändrades inte. Samtidig administrering av Tarceva med 300 mg ranitidin, en H<sub>2</sub>-receptorantagonist, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] med 54 %. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När Tarceva doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin 2 gånger dagligen minskade däremot erlotinibs exponering [AUC] endast med 15 % och den maximala koncentrationen [ $C_{max}$ ] endast med 17 %. Effekten av antacida på erlotinibs absorption har inte studerats, men absorptionen kan försämrats och därmed ge lägre plasmanivåer. Sammanfattningsvis ska kombination av erlotinib med protonpumpshämmare undvikas. Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva. Om användning av ranitidin övervägs ska det användas på ett separat sätt, dvs Tarceva måste tas minst 2 timmar innan eller 10 timmar efter ranitidin.

I en fas Ib-studie hade gemcitabin inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik och erlotinib hade heller inga signifikanta effekter på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib ökar koncentrationerna av platina. I en klinisk studie ledde samtidig användning av erlotinib med karboplatin och paklitaxel till en ökning av totalt  $AUC_{0-48}$  för platina med 10,6%. Även om ökningen var statistiskt signifikant bedöms inte storleken av denna skillnad som kliniskt betydelsefull. I klinisk praxis kan det finnas andra medverkande faktorer, såsom nedsatt njurfunktion, som kan leda till ökad exponering av karboplatin. Karboplatin och paklitaxel hade inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik.

Capecitabin kan öka koncentrationerna av erlotinib. När erlotinib gavs i kombination med capecitabin erhöles en statistiskt signifikant ökning av erlotinibs AUC och en marginell ökning av  $C_{max}$  jämfört med värden som observerades i en annan studie där erlotinib gavs ensamt. Erlotinib hade inga signifikanta effekter på farmakokinetiken av capecitabin.

## 4.6 Gravitet och amning

Studier där gravida kvinnor behandlats med erlotinib har inte genomförts. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida när de behandlas med Tarceva. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas under behandling och under minst 2 veckor efter avslutad behandling. Behandling av gravida kvinnor ska endast fortsätta om den potentiella nyttan för modern överväger risken för fostret.

Det är inte känt om erlotinib utsöndras i bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Tarceva.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Erlotinib är dock inte förknippad med påverkan på den mentala förmågan.

## 4.8 Biverkningar

Icke-småcellig lungcancer (Tarceva administrerad som monoterapi):

I en randomiserad dubbelblind studie (BR.21; Tarceva gavs som andra linjens behandling), var hudutslag ("rash"; 75 %) och diarré (54 %) var de vanligaste rapporterade biverkningarna. De flesta var av svårighetsgrad 1-2 och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Hudutslag och diarré av grad 3-4 uppträdde hos 9 % respektive 6 % av Tarcevabehandlade patienter och vardera biverkan resulterade i avbrytande av studien hos 1 % av patienterna. Dosreduktion på grund av hudutslag eller diarré krävdes hos 6 % respektive 1 % av patienterna. I studie BR.21 var mediantiden till att hudutslag uppträdde 8 dagar, och mediantiden till att diarré uppträdde 12 dagar.

I allmänhet manifesteras hudutslagen som milda till måttliga erytematösa och papulopustulösa hudutslag som kan uppträda eller försämrans på solexponerade ytor. För patienter som exponeras för sol, kan skyddande klädsel och/eller användning av solskyddsmedel (t. ex. mineralinnehållande) vara lämpligt.

Biverkningar, som i den pivotala studien BR.21 uppträdde mer frekvent ( $\geq 3$  %) hos Tarcevabehandlade patienter jämfört med placebogruppen, och hos minst 10 % av patienterna i Tarcevagruppern, sammanfattas i Tabell 1 enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabell 1: Mycket vanliga biverkningar i studie BR.21

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
<b>MedDRA företrägen beteckning</b>	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Anorexi	52	8	1	38	5	<1
<i>Ögon</i>						
Konjunktivit	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitis sicca	12	0	0	3	0	0

	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA föredragen beteckning	%	%	%	%	%	%
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Dyspné	41	17	11	35	15	11
Hosta	33	4	0	29	2	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Illamående	33	3	0	24	2	0
Kräkningar	23	2	<1	19	2	0
Stomatit	17	<1	0	3	0	0
Buksmärta	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	75	8	<1	17	0	0
Klåda	13	<1	0	5	0	0
Torr hud	12	0	0	4	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Trötthet	52	14	4	45	16	4

\* Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

\*\* Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

\*\*\* Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

I en annan dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad fas III-studie, BO18192, SATURN, gavs Tarceva som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi. I SATURN ingick 889 patienter med avancerad, recidiverande eller metastaserande NSCLC efter första linjens platinabaserad standard-kemoterapi och inga nya säkerhetssignaler identifierades.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med Tareva i studie BO18192 var hudutslag och diarré (oavsett grad 49% respektive 20%), där de flesta var grad 1/2 i allvarlighetsgrad och var hanterbara utan behandling. Grad 3 för hudutslag inträffade hos 6% och för diarré hos 2% av patienterna. Inga grad 4 hudutslag eller diarré observerades. Avbrytande av behandling av Tarceva pga hudutslag inträffade hos 1% och pga diarré hos <1% av patienterna. Dosmodifieringar (avbrytande eller reduktion) pga hudutslag inträffade hos 8,3% och pga diarré hos 3% av patienterna.

#### Pankreascancer (Tarceva administrerad tillsammans med gemcitabin):

De vanligaste rapporterade biverkningarna i den pivotala studien PA.3 med pankreascancerpatienter som fick Tarceva 100 mg plus gemcitabin var trötthet, hudutslag och diarré. I behandlingsgruppen med Tarceva plus gemcitabin rapporterades både hudutslag och diarré av grad 3/4 hos vardera 5 % av patienterna. Mediantiden till att hudutslag och diarré uppträdde var 10 dagar respektive 15 dagar. Både hudutslag och diarré resulterade i dosreduktioner hos 2 % av patienterna, och medförde avbrytande av studien hos upp till 1 % av patienterna som fick Tarceva plus gemcitabin.

Biverkningar som uppträdde mer frekvent ( $\geq 3\%$ ) hos de patienter som behandlades med Tarceva 100 mg plus gemcitabin jämfört med den grupp som fick placebo plus gemcitabin i den pivotala studien PA.3, och hos minst 10 % av patienterna i gruppen som fick Tarceva 100 mg plus gemcitabin, sammanfattas med gradering enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) i Tabell 2.

Tabell 2: Mycket vanliga biverkningar i studie PA.3 (100 mg kohort)

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
<b>MedDRA föredragen beteckning</b>	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Viktminskning	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiska störningar</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>						
Huvudvärk	15	<1	0	10	0	0
Neuropati	13	1	<1	10	<1	0
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Hosta	16	0	0	11	0	0
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatit	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	69	5	0	30	1	0
Alopeci	14	0	0	11	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Trötthet	73	14	2	70	13	2
Stelhet	12	0	0	9	0	0

\*Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

\*\* Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

\*\*\* Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

#### Andra observationer:

Säkerhetsutvärderingen av Tarceva baseras på data från fler än 1200 patienter som behandlades med minst en 150 mg dos av Tarceva i monoterapi samt fler än 300 patienter som fick Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Följande termer används för att indela biverkningarna frekvensvis: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); sällsynta (>1/10000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10000) inklusive enstaka fallrapporter.

Följande biverkningar har observerats hos patienter som erhöll Tarceva i monoterapi och hos patienter som erhöll Tarceva tillsammans med kemoterapi. Mycket vanliga biverkningar presenteras i Tabell 1 och 2, medan biverkningar med annan frekvens sammanfattas nedan.

*Magtarmkanalen:*

*Vanliga:* Gastrointestinal blödning. I kliniska studier har vissa fall förknippats med samtidig användning av warfarin (se avsnitt 4.5) och vissa med samtidig användning av NSAID.

*Mindre vanliga:* Gastrointestinala perforationer.

*Hud och subkutan vävnad:*

*Vanliga:* Alopeci.

*Vanliga (i PA.3):* Torr hud.

*Vanliga:* Paronyki.

*Mindre vanliga:* Hirsutism, förändringar av ögonbryn samt sköra och lösa naglar.

*Mindre vanliga:* Milda hudreaktioner som hyperpigmentering.

*Mycket sällsynta:* Fall som liknar Stevens-Johnson syndrom/toxiskt epidermal nekrolys, vilka i vissa fall var fatala.

*Lever och gallvägar:*

*Mycket vanliga (i PA.3)*

*Vanliga (i BR.21):* Onormala leverfunktionsvärden (inklusive förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], bilirubin). Dessa var övervägande milda eller måttliga i svårighetsgrad, övergående till sin natur eller förknippade med levermetastaser.

*Sällsynta:* Sällsynta fall av leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med Tarceva. Komlicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

*Ögon:*

*Vanliga:* Keratit.

*Vanliga:* Konjunktivit i studie PA.3.

*Mindre vanliga:* Förändringar av ögonfransar (inkluderande inåtväxande ögonfransar, ökad tillväxt och förtjockning av ögonfransarna).

*Mycket sällsynta:* Sår och perforationer av hornhinnan. *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:*

*Vanliga:* Epistaxis.

*Mindre vanliga:* Allvarlig interstitiell lungsjukdom, inkluderande dödsfall, hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer eller andra avancerade solida tumörer (se avsnitt 4.4).

## 4.9 Överdoser

Enstaka orala doser av Tarceva upp till 1000 mg erlotinib hos friska försökspersoner, och upp till 1600 mg hos cancerpatienter, har tolererats. Upprepad dosering två gånger dagligen med 200 mg hos friska försökspersoner tolererades dåligt efter bara några få dagars dosering. Baserat på data från dessa studier, kan allvarliga biverkningar såsom diarré, hudutslag och möjligen ökad aktivitet av levertransaminaser uppträda vid doser över den rekommenderade dosen. Vid misstänkt överdosering ska behandling med Tarceva avbrytas och symtomatisk behandling påbörjas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XE03

Erlotinib är en epidermal tillväxtfaktorreceptor/human epidermal tillväxtfaktorreceptor typ 1 (EGFR är även känt som HER1) tyrosinkinashämmare. Erlotinib är en potent hämmare av den intracellulära fosforyleringen av EGFR. EGFR uttrycks på cellytan av normala celler och cancerceller. I prekliniska modeller resulterar hämning av EGFR fosfotyrosin i cellstas och/eller celldöd.

Icke-småcellig lungcancer (Tarceva administrerad som monoterapi):

Underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi:

Effekt och säkerhet för Tarceva som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi vid NSCLC visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BO18192, SATURN). Denna studie utfördes med 889 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC som inte progredierat efter 4 cykler med platinabaserad kombinationskemoterapi. Patienterna randomiserades 1:1 för att få Tarceva 150 mg eller placebo peroralt en gång dagligen till sjukdomsprogression. Den primära effektvariabeln var progressionsfri överlevnad hos alla patienter och hos patienter med en EGFR IHC-positiv tumör. Demografiska data och sjukdomskaraktäristik före behandlingsstart var välbalanserat mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter med EGOG PS>1, signifikanta comorbiditeter i lever eller njure inkluderades inte i studien.

*Resultat för ITT (intention-to-treat)-populationen:*

Den primära PFS-analysen hos alla patienter (n=889) visade en hazard ratio (HR) för PFS på 0,71 (95% KI, 0,62 till 0,82; p<0,0001) i Tarcevagrupper jämfört med placebogruppen. Medelvärde för PFS var 22,4 veckor i Tarcevagrupper jämfört med 16,0 veckor i placebogruppen. PFS-resultaten bekräftades av en oberoende utvärdering av datortomografierna. Livskvalitetsmätningar tydde inte på en skadlig effekt av erlotinib jämfört med placebo.

Ett PFS HR på 0,69 (95% KI, 0,58 till 0,82; p<0,0001) observerades i den andra primära patientpopulationen med EGFR IHC positiva tumörer (n=621). Medelvärde för PFS var 22,8 veckor i Tarcevagrupper (intervall 0,1 till 78,9 veckor) jämfört med 16,2 veckor i placebogruppen (intervall 0,1 till 88,1 veckor). Den progressionsfria överlevnaden efter 6 månader var 27% för Tarceva respektive 16% för placebo.

Beträffande den sekundära effektparametern överlevnad var HR 0,81 (95% KI, 0,70 till 0,95; p=0,0088). Medianen för överlevnad var 12,0 månader i Tarcevagrupper jämfört med 11,0 månader i placebogruppen.

Patienter med EGFR-aktiverande mutationer hade den största nyttan (n=49, PFS HR=0,10, 95% KI 0,04 till 0,25; p<0,0001). Hos patienter med EGFR vildtypstumörer (n=388) var PFS HR=0,78, 95% KI 0,63 till 0,96; p=0,0185) och HR för överlevnad var 0,77 (95% KI, 0,61 till 0,97; p=0,0243).

*Patienter med stabil sjukdom efter kemoterapi:*

Patienter med stabil sjukdom (n=487) hade ett HR för PFS på 0,68 (95% KI, 0,56 till 0,83, p<0,0001; median 12,1 veckor i Tarceva-gruppen och 11,3 veckor i placebogruppen) och ett HR för överlevnad på 0,72 (95% KI, 0,59 till 0,89); p=0,0019; median 11,9 månader i Tarceva-gruppen och 9,6 månader i placebogruppen).

Effekten på överlevnad undersöktes hos olika subgrupper av patienter med stabil sjukdom som fick Tarceva. Analysen visade ingen större kvalitativ skillnad mellan patienter med skivepitelcancer (HR = 0,67, 95% KI, 0,48-0,92) respektive icke skivepitelcancer (HR=0,76, 95% KI, 0,59-1,00) samt mellan patienter med EGFR aktiverande mutationer (HR = 0,48, 95% KI, 0,14-1,62) och utan EGFR aktiverande mutationer (HR=0,65 (95% KI, 0,48-0,87).

### Behandling efter svikt på minst en tidigare kemoterapiregim:

Effekten och säkerheten av Tarceva som andra/tredje linjens behandling visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BR.21) med 731 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som sviktat på minst en kemoterapibehandling. Patienterna randomiserades 2:1 till behandling med Tarceva 150 mg eller placebo oralt en gång dagligen. Studiens effektmått inkluderade överlevnad, progressionsfri överlevnad (PFS), responsfrekvens, responsduration, tid till försämring av lungcancerrelaterade symtom (hosta, dyspné och smärta) och säkerhet. Det primära effektmåttet var överlevnad.

Demografiska karakteristika var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Ungefär två tredjedelar av patienterna var män och ca en tredjedel hade ett värde på ECOG performance status (PS) på 2 vid inklusion i studien och 9 % hade ett ECOG PS på 3 vid inklusion. Nittiotre procent och 92 % av alla patienter i Tarceva- respektive placebogruppen hade tidigare erhållit platinainnehållande behandling och 36 % respektive 37 % av patienterna hade tidigare erhållit taxanbehandling.

Det justerade hazard ratio (HR) för död i Tarcevagrupper jämfört med placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensintervall [KI], 0,60 till 0,87) ( $p = 0,001$ ). Andelen patienter som levde vid 12 månader var 31,2 % för Tarcevagrupper respektive 21,5 % för placebogruppen. Medianöverlevnaden var 6,7 månader i Tarcevagrupper (95 % KI, 5,5 till 7,8 månader) jämfört med 4,7 månader i placebogruppen (95 % KI, 4,1 till 6,3 månader).

Effekten på överlevnad undersöktes för olika patientundergrupper. Tarcevas effekt på överlevnad var jämförbar hos patienter med ett performance status (ECOG) vid studiestart på 2-3 (HR = 0,77, KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73, KI 0,6-0,9), hos manliga patienter (HR = 0,76, KI 0,6-0,9) eller kvinnliga patienter (HR = 0,80, KI 0,6-1,1), hos patienter yngre än 65 år (HR = 0,75, KI 0,6-0,9) eller äldre patienter (HR = 0,79, KI 0,6-1,0), hos patienter med en tidigare behandling (HR = 0,76, KI 0,6-1,0) eller fler än en tidigare behandling (HR = 0,75, KI 0,6-1,0), hos kaukasiska patienter (HR = 0,79, KI 0,6-1,0) eller asiatiska patienter (HR = 0,61, KI 0,4-1,0), hos patienter med adenokarcinom (HR = 0,71, KI 0,6-0,9) eller skivepitelcancer (HR = 0,67, KI 0,5-0,9), men inte hos patienter med andra histologier (HR = 1,04, KI 0,7-1,5), patienter med sjukdom av stadium IV vid diagnos (HR = 0,92, KI 0,7-1,2) eller sjukdom lägre än stadium IV vid diagnos (HR = 0,65, KI 0,5-0,8). Patienter som aldrig hade rökt hade en avsevärt större fördel av erlotinib (HR för överlevnad = 0,42, KI 0,28-0,64) jämfört med nuvarande eller tidigare rökare (HR = 0,87, KI 0,71-1,05).

Hos de 45 % av patienterna vars EGFR-uttryck var känt var hazard ratio 0,68 (KI 0,49-0,94) för patienter med EGFR-positiva tumörer och 0,93 (KI 0,63-1,36) för patienter med EGFR-negativa tumörer (bestämt med en standardiserad immunhistokemisk metod [EGFR pharmDx] som definierade EGFR-negativitet som färgning av mindre än 10 % av tumörcellerna). Hos de återstående 55 % av patienterna med okänt EGFR-uttryck var hazard ratio 0,77 (KI 0,61-0,98).

Medianvärdet för PFS var 9,7 veckor i Tarcevagrupper (95 % KI, 8,4 till 12,4 veckor) jämfört med 8,0 veckor i placebogruppen (95 % KI, 7,9 till 8,1 veckor).

Objektiv responsfrekvens med RECIST var 8,9 % (95 % KI, 6,4 till 12,0) i Tarcevagrupper. De första 330 patienterna utvärderades centralt (responsfrekvens 6,2 %); 401 patienter utvärderades av provaren (responsfrekvens 11,2 %).

Medianvärdet för responsduration var 34,3 veckor, och varierade mellan 9,7 till 57,6+ veckor. Andelen patienter som upplevde komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom var 44,0 % för Tarcevagrupper respektive 25,7 % för placebogruppen ( $p = 0,004$ ).

En överlevnadsfördel av Tarceva observerades också hos patienter som inte fick något objektivt tumorsvar (med RECIST). Detta verifierades med ett hazard ratio för död på 0,82 (95 % KI, 0,68 till 0,99) för de patienter vars bästa respons var stabil sjukdom eller progredierande sjukdom.

Tarceva medförde symptomförbättringar genom att signifikant förlänga tid till försämring av hosta, dyspné och smärta jämfört med placebo.

### Pankreascancer (Tarceva administrerad tillsammans med gemcitabin i studie PA.3):

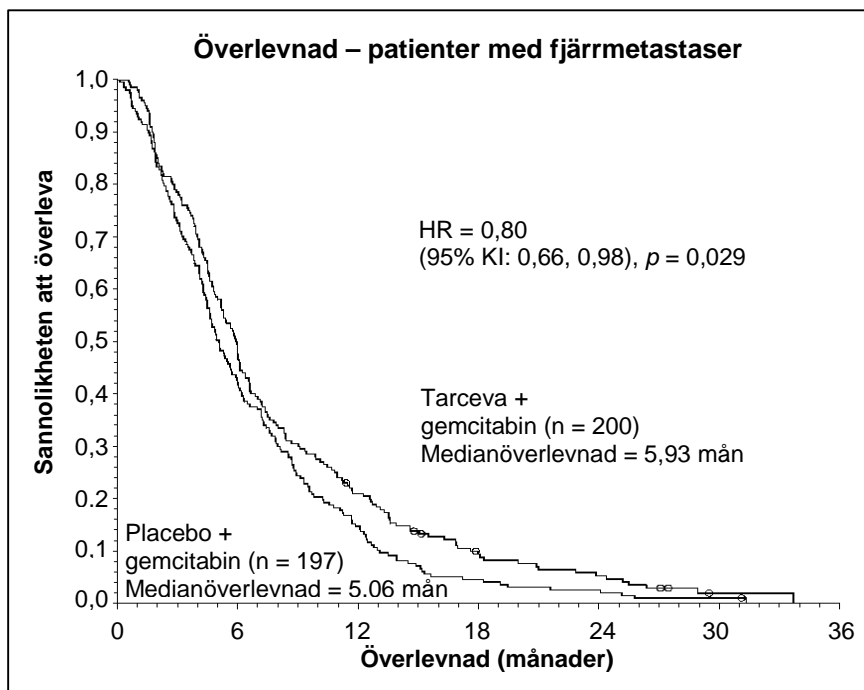
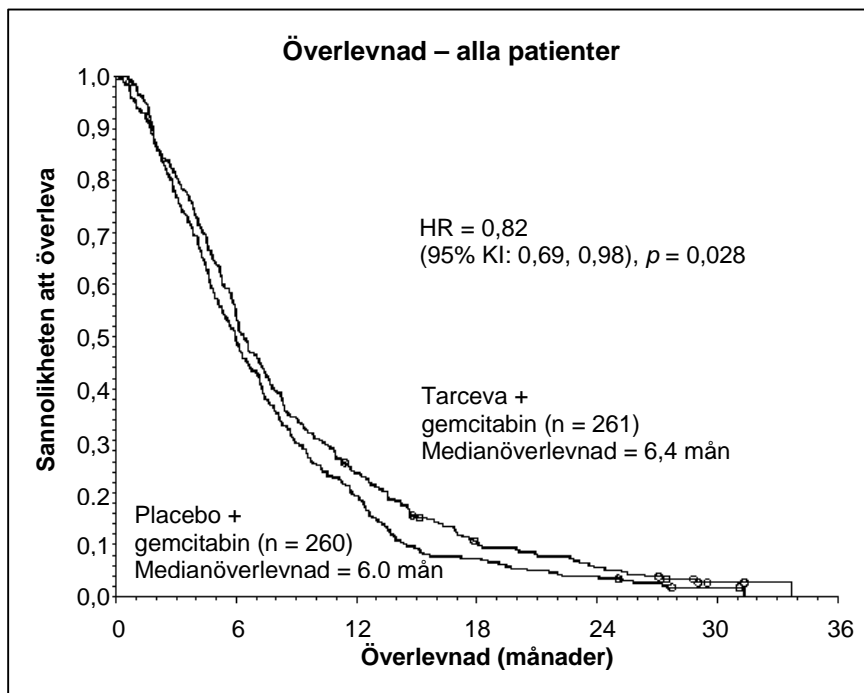
Effekt och säkerhet av Tarceva i kombination med gemcitabin som första linjens behandling utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med lokalt avancerad, icke-resecerbar eller metastaserad pankreascancer. Patienter randomiserades till Tarceva eller placebo en gång dagligen enligt ett kontinuerligt schema plus gemcitabin intravenöst (1000 mg/m<sup>2</sup>, behandlingscykel 1 – dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 och 43 i en 8-veckorscykel; behandlingscykel 2 och efterföljande cykler – dag 1, 8 och 15 i en 4-veckorscykel [godkänd dosering och doseringsschema vid pankreascancer, se gemcitabins produktresumé]). Tarceva eller placebo intogs oralt en gång dagligen till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var överlevnad.

Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg Tarceva plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

Vid studiestart	Tarceva	Placebo
Kvinnor	51 %	44 %
ECOG performance status (PS) = 0 vid studiestart	31 %	32 %
ECOG performance status (PS) = 1 vid studiestart	51 %	51 %
ECOG performance status (PS) = 2 vid studiestart	17 %	17 %
Metastaserad sjukdom vid studiestart	77 %	76 %

Överlevnad utvärderades i "intent-to-treat"-populationen baserad på uppföljande överlevnadsdata. Resultaten presenteras i tabellen nedan (resultaten för patientgrupperna med metastaserad och lokalt avancerad sjukdom är erhållna från en explorativ subgruppsanalys).

Utfall	Tarceva (mån)	Placebo (mån)	Δ (mån)	KI av Δ	HR	KI av HR	P-värde
Totala patientpopulationen							
Medianöverlevnad	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Medelöverlevnad	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Patientpopulation med metastaserad sjukdom							
Medianöverlevnad	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Medelöverlevnad	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Patientpopulation med lokalt avancerad sjukdom							
Medianöverlevnad	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Medelöverlevnad	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



I en "post-hoc"-analys kan patienter med god klinisk status vid studiestart (låg smärtintensitet, god livskvalitet (QoL) och bra PS) erhålla större fördel av Tarceva. Fördelen påverkas framförallt av låga smärtintensitetspoäng.

I en "post-hoc"-analys hade patienter som utvecklade hudutslag en längre överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade hudutslag (medelöverlevnad 7,2 månader jämfört med 5 månader, HR:0,61).

90% av patienterna som behandlades med Tarceva utvecklade hudutslag inom de första 44 dagarna. Mediantid för utveckling av hudutslag var 10 dagar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

**Absorption:** Vid oral administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer av erlotinib efter ca 4 timmar. En studie på normala friska frivilliga försökspersoner gav en uppskattning av den absoluta biotillgängligheten till 59 %. Exponeringen efter en oral dos kan ökas av föda.

**Distribution:** Medelvärdet för den skenbara distributionsvolymen av erlotinib är 232 l och hos människa distribueras erlotinib in i tumörvävnad. I en studie på 4 patienter (3 med icke-småcellig lungcancer och 1 med larynxcancer) som fick dagliga orala doser av 150 mg Tarceva, visade tumörprover från kirurgiska snitt tagna på dag 9 av behandlingen att erlotinibkoncentrationerna i tumör i genomsnitt var 1,185 ng/g av vävnaden. Detta motsvarar ett totalt genomsnitt på 63 % (intervall 5-161 %) av observerade maximala plasmakoncentrationer vid steady-state. De primära aktiva metaboliterna fanns i tumör med genomsnittliga koncentrationer av 160 ng/g vävnad, vilket motsvarade ett totalt genomsnitt på 113 % (intervall 88-130 %) av de observerade maximala plasmakoncentrationerna vid steady-state. Plasmaproteinbindningen är ca 95 %. Erlotinib binds till serumalbumin och alfa-1-syra glykoprotein (AAG).

**Metabolism:** Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolism av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och 1B1 i tumörvävnad bidrar potentiellt till den metaboliska eliminationen av erlotinib.

Det finns tre huvudsakliga metaboliseringsvägar identifierade: 1) O-demetylering av någon av sidokedjorna eller båda, följt av oxidering till karboxylsyror; 2) oxidering av acetylendelen följt av hydrolys till arylkarboxylsyra; och 3) aromatisk hydroxylering av fenyl-acetylendelen. De primära metaboliterna OSI-420 och OSI-413 av erlotinib, vilka produceras genom O-demetylering av någon av sidokedjorna, har jämförbar aktivitet med erlotinib i prekliniska *in vitro* analyser och *in vivo* tumörmodeller. I plasma är deras nivåer <10 % av erlotinibs och uppvisar en likvärdig farmakokinetik som erlotinib.

**Elimination:** Erlotinib elimineras huvudsakligen som metaboliter via faeces (>90 %) och elimination via njuren svarar endast för en liten mängd (ca 9 %) av en oral dos. Mindre än 2 % av den oralt givna dosen utsöndras som modersubstans. En populationsfarmakokinetisk analys på 591 patienter som enbart fick Tarceva visar ett medelvärde på skenbart clearance på 4,47 l/timme med ett medianvärde för halveringstiden på 36,2 timmar. Tiden för att uppnå plasmakoncentrationer vid steady-state förväntas därför vara ca 7-8 dagar.

### Farmakokinetik för särskilda patientgrupper:

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan skenbart clearance och patientens ålder, kroppsvikt, kön eller etnicitet. Patientfaktorer som korrelerade med erlotinibs farmakokinetik var totalt serumbilirubin, AAG och rökning. Förhöjda serumkoncentrationer av totalt bilirubin och AAG förknippades med ett reducerat clearance av erlotinib. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är oklar. Rökare hade dock ett förhöjt clearance av erlotinib. Detta bekräftades i en farmakokinetisk studie där friska försökspersoner som var icke-rökare respektive cigarettökare fick en oral singeldos av 150 mg erlotinib. Det geometriska medelvärdet för  $C_{max}$  var 1056 ng/ml hos icke-rökarna och 689 ng/ml hos rökarna och kvoten mellan icke-rökare och rökare var i medeltal 65,2 % (95 % KI: 44,3 till 95,9,  $p=0,031$ ). Det geometriska medelvärdet för  $AUC_{0-inf}$  var 18726 ng•h/ml för icke-rökarna och 6718 ng•h/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 35,9 % (95 % KI: 23,7 till 54,3,  $p\leq 0,0001$ ). Det geometriska medelvärdet för  $C_{24tim}$  var 288 ng/ml för icke-rökarna och 34,8 ng/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 12,1 % (95 % KI: 4,82 till 30,2,  $p=0,0001$ ).

I den pivotala fas III-studien på icke-småcellig lungcancer uppnådde nuvarande rökare ett dalvärde i plasmakoncentration vid steady state på 0,65 µg/ml (n=16) vilket var ungefär hälften så mycket som hos tidigare rökare eller patienter som aldrig rökt (1,28 µg/ml, n=108). Denna effekt åtföljdes av en 24 %-ig ökning av skenbar plasmaclearance för erlotinib. I en dos-eskaleringsstudie i fas I hos nuvarande rökande patienter med icke-småcellig lungcancer, visade farmakokinetiska analyser en

ökning av erlotinibexponeringen vid steady state som var proportionell mot given dos av Tarceva från 150 mg till den maximalt tolererade dosen 300 mg. Dalvärdet i plasmakoncentration vid steady state var 1,22 µg/ml (n=17) vid dosen 300 mg hos nuvarande rökare i denna studie.

Baserat på resultaten från farmakokinetiska studier bör rökare rådas att sluta röka under behandling med Tarceva eftersom plasmakoncentrationerna annars kan reduceras.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys föreföll närvaro av opoider medföra en ökning av exponeringen med ca 11 %.

En andra populationsfarmakokinetisk analys utfördes och omfattade erlotinibdata från 204 patienter med pankreascancer som erhöll erlotinib plus gemcitabin. Denna analys visade att de kovariater som påverkade erlotinibs clearance hos patienter från pankreascancerstudien var mycket lika de som sågs i den tidigare farmakokinetiska analysen där erlotinib gavs som monoterapi. Inga nya kovariateffekter identifierades. Samtidig behandling med gemcitabin hade ingen effekt på erlotinibs plasmaclearance.

Det finns inga särskilda studier på barn eller äldre patienter.

*Nedsatt leverfunktion:* Erlotinib elimineras till största delen via levern. Hos patienter med solida tumörer och med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriska medelvärdet för erlotinib  $AUC_{0-t}$  och  $C_{max}$  27000 ng•h/ml respektive 805 ng/ml jämfört med 29300 ng•h/ml respektive 1090 ng/ml hos patienter med adekvat leverfunktion inklusive patienter med primär levercancer eller levermetastaser. Även om  $C_{max}$  var statistiskt signifikant lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion anses denna skillnad inte kliniskt relevant. Det finns inga tillgängliga data på hur gravt nedsatt leverfunktion påverkar erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetisk analys förknippades förhöjda nivåer av totalt bilirubin med ett långsammare clearance av erlotinib.

*Nedsatt njurfunktion:* Erlotinib och dess metaboliter utsöndras inte till någon större del via njuren, eftersom mindre än 9 % av en singeldos utsöndras i urinen. I populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan clearance av erlotinib och kreatininclearance, men det finns inga data tillgängliga för patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De effekter av upprepad dosering som observerades i minst ett djurslag eller studie inkluderade effekter på hornhinnan (atrofi, ulceration), hud (follikulär degeneration och inflammation, rodnad och alopeci), äggstockar (atrofi), lever (levernekros), njure (renal papillär nekros och tubulär utvidgning) och magtarmkanalen (fördröjd magtömning och diarré). Antalet röda blodkroppar var sänkt och antalet vita blodkroppar, framförallt neutrofiler, var förhöjt. Behandlingsrelaterade stegringar av ALAT, ASAT och bilirubin sågs. Dessa fynd observerades vid exponeringar som väl understeg kliniskt relevanta exponeringar.

Baserat på verkningsmekanismen kan erlotinib vara teratogent. Data från reproduktionstoxikologiska tester på råtta och kanin vid doser nära den maximalt tolerabla dosen och/eller maternellt toxiska doser visade reproduktionstoxikologiska effekter (embryotoxicitet på råtta, embryoresorption och fostertoxicitet på kanin) och utvecklingstoxikologiska effekter (minskning av tillväxt och överlevnad hos råtta), men var inte teratogent och påverkade inte fertiliteten. Dessa fynd observerades vid kliniskt relevanta exponeringar.

Erlotinib uppvisade negativa resultat i konventionella genotoxicitetsstudier. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

En lindrig fototoxisk hudreaktion observerades hos råtta efter UV-strålning.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

### *Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Natriumstärkelseglykolat Typ A  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat (E470b)

### *Tabletthölje:*

Hydroxiopropylcellulosa (E463)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Hypromellos (E464)

### *Brun tryckfärg:*

Shellack (E904)  
Röd järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC blister täckt med aluminiumfolie innehållande 30 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/311/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19 september 2005

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## **BILAGA II**

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Risk Management Plan

MAH förbinder sig att utföra studierna och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivet i farmakovigilansplanen som överenskommit i Risk Management Plan (RMP) version 1.1 som finns i modul 1.8.2 i ansökan om nytt godkännande och eventuella efterföljande uppdateringar av RMP överenskommet med CHMP.

Enligt CHMP guideline för Risk Management Systems för läkemedel för humant bruk ska uppdaterade RMP skickas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Därtill ska en uppdaterad RMP skickas in

- När ny information erhålls som kan påverka den befintliga säkerhetsvärderingen, farmakovigilansplanen eller riskförebyggande aktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskförebyggande) milstolpe har uppnåtts
- På begäran av EMA

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter  
Erlotinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 25 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedel för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/311/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

tarceva 25 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter  
Erlotinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration Ltd.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter  
Erlotinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 100 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedel för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/311/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

tarceva 100 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter  
Erlotinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration Ltd.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter  
Erlotinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedel för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/05/311/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

tarceva 150 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter  
Erlotinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration Ltd.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

**Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter**  
**Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter**  
**Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter**  
Erlotinib

### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Tarceva är och vad det används för
2. Innan du tar Tarceva
3. Hur du tar Tarceva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tarceva ska förvaras
6. Övriga upplysningar

## 1. VAD TARCEVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Tarceva är ett läkemedel som används för behandling av cancer genom att förhindra aktiviteten av ett protein som kallas för epidermal tillväxtfaktorreceptor. Detta protein är känt för att vara involverat i tillväxten och spridningen av cancerceller.

Detta läkemedel kan förskrivas till dig om du har icke-småcellig lungcancer på ett framskridet stadium. Det kan antingen förskrivas om din sjukdom förblir i stort sett oförändrad efter initial cellgiftsbehandling, eller om tidigare cellgiftsbehandling inte har kunnat stoppa din sjukdom.

Detta läkemedel kan också förskrivas till dig i kombination med en annan behandling som kallas gemcitabin om du har cancer i bukspottskörteln med spridning.

## 2. INNAN DU TAR TARCEVA

### Ta inte Tarceva:

- om du är allergisk (överkänslig) mot erlotinib eller mot något av innehållsämnen i Tarceva

### Var särskilt försiktig med Tarceva:

- om du tar andra läkemedel som kan öka eller minska mängden erlotinib i ditt blod (t ex proteashämmare, erytromycin, klaritromycin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, rifampicin, ciprofloxacin, omeprazol, ranitidin, johannesört eller läkemedel mot svamp såsom ketokonazol). I vissa fall kan dessa läkemedel minska effekten eller öka biverkningarna av Tarceva och din läkare måste eventuellt justera din behandling. Din läkare kan eventuellt undvika att behandla dig med dessa läkemedel under din Tarcevabehandling.
- om du tar blodförtunnande medel (som warfarin eller andra kumarinderivat) eftersom Tarceva kan öka blödningsrisken och din läkare regelbundet kommer att behöva kontrollera dig med blodprover.

Se även nedan ”Intag av andra läkemedel”.

Du ska informera din läkare:

- om du plötsligt får andningssvårigheter förknippade med hosta eller feber eftersom din läkare kan behöva behandla dig med andra läkemedel och avbryta din Tarcevabehandling;
- om du har diarré eftersom din läkare kan behöva behandla dig med läkemedel mot diarré (t ex loperamid);
- omedelbart om du har svår eller ihållande diarré, illamående, aptitlöshet eller kräkningar eftersom din läkare kan behöva avbryta din Tarcevabehandling och du kan behöva sjukhusvård.
- om du har allvarlig smärta i buken, allvarliga blåsor eller huden flagnar, eller akuta eller förvärrade ögonproblem (t ex ögonsmärta). Din läkare kan behöva avbryta eller avsluta din behandling.

Se även avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Det är inte känt om Tarceva har en annorlunda effekt om din lever eller njurar inte fungerar normalt. Behandling med detta läkemedel rekommenderas inte om du har en allvarlig leversjukdom eller allvarlig njursjukdom.

Tala om för din läkare om du har Gilberts sjukdom eller någon annan rubbning av glukoronidering. Du bör sluta röka när du behandlas med Tarceva eftersom rökning kan minska mängden av ditt läkemedel i blodet.

#### **Intag av andra läkemedel:**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

#### **Intag av Tarceva med mat och dryck:**

Ta inte Tarceva tillsammans med mat.

#### **Barn och ungdomar**

Tarceva har inte studerats hos patienter yngre än 18 år. Behandling med detta läkemedel rekommenderas inte för barn och ungdomar.

#### **Graviditet och amning**

Undvik att bli gravid under din behandling med Tarceva. Om du kan bli gravid, använd tillförlitliga preventivmetoder under behandling, och under minst 2 veckor efter att du tagit den sista tabletten. Om du blir gravid under din behandling med Tarceva, informera omedelbart din läkare som kommer att besluta om behandlingen ska fortsätta.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Amma inte om du behandlas med Tarceva.

#### **Körförmåga och användning av maskiner:**

Tarceva har inte studerats med avseende på dess möjliga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner, men det är mycket osannolikt att din behandling påverkar denna förmåga.

#### **Viktig information om något av hjälpämnen i Tarceva:**

Tarceva innehåller ett socker som kallas laktosmonohydrat. Om du har informerats av din läkare att du inte tål vissa typer av socker, kontakta din läkare innan du tar Tarceva.

### **3. HUR DU TAR TARCEVA**

Ta alltid Tarceva enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tabletten ska tas minst en timme före eller två timmar efter matintag.

Den vanliga dosen är en tablett Tarceva 150 mg varje dag om du har icke-småcellig lungcancer. Den vanliga dosen är en tablett Tarceva 100 mg varje dag om du har spridd cancer i bukspottkörteln. Tarceva ges tillsammans med gemcitabinbehandling.

Din läkare kan behöva justera din dos stegvis med 50 mg i taget. För de olika doseringarna finns Tarceva tillgängligt i styrkor om 25 mg, 100 mg och 150 mg.

**Om du tar mera Tarceva än vad du borde:**

Kontakta din läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Du kan få ökade biverkningar och din läkare kan avbryta din behandling.

**Om du har glömt att ta Tarceva:**

Om du glömmet en eller flera doser av Tarceva, kontakta din läkare eller apotekspersonal så fort som möjligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

**Om du slutar att ta Tarceva:**

Det är viktigt att fortsätta att ta Tarceva varje dag så länge som din läkare förskriver det till dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Tarceva orsaka biverkningar.

Mycket vanliga biverkningar (uppträder hos fler än 1 av 10 patienter) är hudutslag och diarré samt klåda, torr hud, håravfall, ögonirritation på grund av horn- och/-eller bindhinneinflammation, aptitlöshet, viktnedgång, illamående, kräkningar, irritation i munnen, magsmärta, magbesvär, väderspänning, trötthet, feber, stelhet, andningssvårigheter, hosta, infektion, huvudvärk, förändrad känslighet i huden eller domningar i armar och ben, depression och onormala leverfunktionsvärden. I sällsynta fall (som uppträtt hos färre än 1 av 1000 patienter) har leversvikt observerats. Om dina blodprover tyder på allvarliga förändringar av din leverfunktion kan din läkare behöva avbryta din behandling. Ihållande och svår diarré kan medföra låga nivåer av kalium i blodet och njursvikt, framförallt om du samtidigt får annan cellgiftsbehandling. Om du upplever svår eller ihållande diarré, kontakta din läkare omedelbart eftersom du kan behöva sjukhusvård.

Hudutslagen kan uppträda eller försämrats på solexponerade ytor. Om du exponeras för sol, kan skyddande klädsel och/eller användning av solskyddsmedel (t. ex. mineralinnehållande) vara lämpligt.

Vanliga biverkningar (uppträder hos färre än 1 av 10 patienter) är blödning från magen eller tarmarna och näsblödningar, och ögonirritation på grund av keratit (hornhinneinflammation).

Kontakta din läkare så snart som möjligt om du får några av ovanstående biverkningar. I vissa fall kan din läkare behöva minska dosen av Tarceva eller avbryta behandlingen.

En mindre vanlig allvarlig biverkan (uppträder hos färre än 1 av 100 patienter) är en ovanlig form av lungsjukdom som kallas interstitiell lungsjukdom. Denna sjukdom kan också förknippas med det naturliga förloppet av ditt medicinska tillstånd och kan i vissa fall vara dödlig. Om du får symtom såsom plötsliga andningssvårigheter förknippade med hosta och feber **kontakta din läkare omedelbart**, eftersom du kan lida av denna sjukdom. Din läkare kan besluta att avsluta din behandling med Tarceva.

Förändringar av hår och naglar har observerats. Dessa fall var vanligen inte allvarliga. De inkluderade inflammatoriska reaktioner runt fingernaglar (vanligt), ökad behåring med manligt mönster på kroppen och i ansiktet (mindre vanligt), förändringar av ögonfransar/ögonbryn (mindre vanligt) samt sköra och lösa naglar (mindre vanligt).

Mindre vanliga (uppträder hos färre än 1 av 100 patienter) perforationer i magtarmkanalen har observerats. Tala om för din läkare om du har svår smärta i buken. Tala också om för läkaren om du haft magsår eller divertikulär sjukdom tidigare, eftersom det kan öka denna risk.

Följande biverkningar är mycket sällsynta (uppträder hos färre än 1 av 10 000 patienter): fall med sårbildning eller perforation av hornhinnan, allvarliga blåsor eller flagning av huden (kan tyda på Stevens-Johnson syndrom).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 5. FÖRVARING AV TARCEVA

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och på ytterkartongen efter EXP respektive Utg.dat. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

### Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen** i Tarceva är erlotinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg, 100 mg eller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid) beroende på styrkan.
- **Övriga innehållsämnen** är:  
Tablettkärna: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat typ A, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.  
Tabletthölje: hypromellos, hydroxiipropylcellulosa, titandioxid, makrogol.  
Tryckfärg:  
Tarceva 25 mg: shellack, gul järnoxid  
Tarceva 100 mg: shellack, gul järnoxid, svart järnoxid, titandioxid  
Tarceva 150 mg: shellack, röd järnoxid

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tarceva 25 mg tillhandahålls som en vit till gulaktig, rund, filmdragerad tablett med "Tarceva 25" och logotyp tryckt i gulbrunt på ena sidan och finns tillgänglig i förpackningar om 30 tabletter.

Tarceva 100 mg tillhandahålls som en vit till gulaktig, rund, filmdragerad tablett med "Tarceva 100" och logotyp tryckt i grått på ena sidan och finns tillgänglig i förpackningar om 30 tabletter.

Tarceva 150 mg tillhandahålls som en vit till gulaktig, rund, filmdragerad tablett med "Tarceva 150" och logotyp tryckt i brunt på ena sidan och finns tillgänglig i förpackningar om 30 tabletter.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

#### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

**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

**Denna bipacksedel godkändes senast i {MM/ÅÅÅÅ}.**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.