

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg fillovertrukne tabletter
Tarceva 100 mg fillovertrukne tabletter
Tarceva 150 mg fillovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tarceva 25 mg fillovertrukne tabletter
Hver fillovertrukken tablet indeholder 25 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

Tarceva 100 mg fillovertrukne tabletter
Hver fillovertrukken tablet indeholder 100 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

Tarceva 150 mg fillovertrukne tabletter
Hver fillovertrukken tablet indeholder 150 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Tarceva 25 mg fillovertrukne tabletter
Hver 25 mg fillovertrukken tablet indeholder 27,43 mg lactosemonohydrat.

Tarceva 100 mg fillovertrukne tabletter
Hver 100 mg fillovertrukken tablet indeholder 69,21 mg lactosemonohydrat.

Tarceva 150 mg fillovertrukne tabletter
Hver 150 mg fillovertrukken tablet indeholder 103,82 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Fillovertrukken tablet.

Tarceva 25 mg fillovertrukne tabletter
Hvide til gullige, runde, bikonvekse tabletter præget med 'T 25' på den ene side.

Tarceva 100 mg fillovertrukne tabletter
Hvide til gullige, runde, bikonvekse tabletter præget med 'T 100' på den ene side.

Tarceva 150 mg fillovertrukne tabletter
Hvide til gullige, runde, bikonvekse tabletter præget med 'T 150' på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Tarceva er indiceret til første-linje-behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med EGFR-aktiverende mutationer.

Tarceva er også indiceret til *switch*-vedligeholdelsesbehandling hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer og stabil sygdom efter første-linje-kemoterapibehandling.

Tarceva er også indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime. Tarceva er indiceret hos patienter med tumorer uden EGFR-aktiverende mutationer, når andre behandlingsmuligheder vurderes uegnede.

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

Der er ikke påvist nogen gavnlige virkninger på overlevelse eller andre klinisk relevante virkninger hos patienter med epidermal vækstfaktorreceptor (*epidermal growth factor receptor* – EGFR)-immunhistokemi (*Immunohistochemistry* - IHC) negative tumorer (se pkt. 5.1).

Pancreascancer

Tarceva er i kombination med gemcitabin indiceret til behandling af patienter med metastatisk pancreascancer.

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

Patienter med ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Der skal udføres EGFR-mutationstest i overensstemmelse med de godkendte indikationer (se pkt. 4.1).

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

Patienter med pancreascancer

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Pædiatrisk population

Erlotinibs sikkerhed og virkning i de godkendte indikationer er ikke klarlagt hos børn under 18 år. Anvendelse af Tarceva til børn anbefales ikke.

Rygere

Det er vist, at erlotinib-eksponeringen reduceres med 50-60 % ved cigaretrykning. Hos NSCLC-patienter, som er rygere, var den maksimale tolererede dosis af Tarceva 300 mg. Dosis på 300 mg viste ikke forbedret virkning i anden-linje behandling efter svigt af kemoterapi sammenlignet med den anbefalede dosis på 150 mg hos patienter, der fortsætter med at ryge. Sikkerhedsdata var sammenlignelige mellem doserne 300 mg og 150 mg, dog var der en øget numerisk stigning i forekomsten af udslæt, interstitiel lungesygdom og diarré hos patienter, der modtog højeste dosis af erlotinib. Rygere skal derfor rådes til at stoppe med at ryge (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for erlotinib eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering af EGFR-mutationsstatus

Når det overvejes at anvende Tarceva som første linje- eller vedligeholdelsesbehandling for lokal fremskreden eller metastatisk NSCLC er det vigtigt, at en patients EGFR-mutationsstatus er undersøgt.

Der skal udføres en valideret, robust, pålidelig og sensitiv test med præspecificeret grænseværdi for positivitet og påvist anvendelighed til bestemmelse af EGFR-mutationsstatus ifølge lokal klinisk praksis. Der kan anvendes enten tumor DNA fra en vævsprøve eller cirkulerende frit DNA (cfDNA) fra en blod (plasma) prøve.

Hvis en plasma-baseret cfDNA-test anvendes og resultatet er negativt for aktiverende mutationer skal en vævsprøve foretages når det er muligt pga. potentielt falsk positive bestemmelser ved en plasma-baseret test.

Rygere

Rygere skal rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib hos rygere er væsentligt reduceret sammenlignet med ikke-rygere. Graden af reduktion er sandsynligvis klinisk signifikant (se pkt. 4.2, 4.5, 5.1 og 5.2).

Interstitiel lungesygdom

I usædvanlige tilfælde er der rapporteret om interstitiel lungesygdom (ILD)-lignende hændelser, inklusive dødsfald, hos patienter, som modtog Tarceva som behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), pancreascancer eller andre fremskredne solide tumorer. I det pivotale studie BR.21 ved NSCLC var hyppigheden af ILD-lignende hændelser (0,8 %) den samme i både placebo- og Tarceva-gruppen. I en metaanalyse af NSCLC randomiserede, kontrollerede kliniske studier (fase I og fase II-studier, med en enkelt-arm, blev ekskluderet pga. manglende kontrolgrupper) var forekomsten af ILD-lignende hændelser 0,9% i Tarceva-gruppen sammenlignet med 0,4% i kontrol-gruppen. I pancreascancerstudiet i kombination med gemcitabin var hyppigheden af ILD-lignende hændelser 2,5 % i gruppen med Tarceva plus gemcitabin *versus* 0,4 % i gruppen behandlet med placebo plus gemcitabin. De rapporterede diagnoser hos patienter med mistanke om ILD-lignende hændelser omfattede pneumonitis, strålepneumonitis, allergisk pneumonitis, interstitiel pneumoni, interstitiel lungesygdom, obliterativ bronkiolitis, pulmonal fibrose, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis og lungeinfiltrater. Symptomerne opstod få dage til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Tarceva. Konfunderende eller medvirkende faktorer som f.eks. samtidig eller tidligere kemoterapi, tidligere stråleterapi, præ-eksisterende parenkymatisk lungesygdom, metastatisk lungesygdom eller lungeinfektioner var hyppige. Forekomsten af ILD var højere (ca. 5 % med dødelighed på 1,5 %) hos patienter i studier, som blev udført i Japan.

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

Diarré, dehydrering, elektrolytforstyrrelser, nyreinsufficiens

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

Levertoksicitet

Alvorlige tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade inklusive hepatitis, akut hepatitis og leverinsufficiens (herunder letale) er blevet rapporteret under anvendelsen af Tarceva. Risikofaktorer kan indbefatte tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotoksiske lægemidler. Det anbefales at teste leverfunktionen periodisk under behandling med Tarceva. Hyppigheden af monitoreringen af leverfunktionen bør øges hos patienter, som allerede har nedsat leverfunktion eller galdevejsobstruktion. En hurtig klinisk evaluering samt leverfunktionsanalyser skal udføres hos patienter, som rapporterer om symptomer, der kan indikere leverskade. Administrationen af Tarceva bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen (se pkt. 4.8). Tarceva anbefales ikke til patienter med svær leverdysfunktion.

Gastrointestinal perforation

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

Bulløse og eksfoliative hudsygdomme

Tilfælde af bulløs, blærefyldt og eksfoliativ hud er set, inklusive meget sjældne tilfælde, angiveligvis af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var letale (se pkt 4.8). Behandling med Tarceva skal pauseres eller seponeres, hvis patienten får alvorlig bulløs, blærefyldt eller eksfoliativ hud. Patienter med bulløse og eksfoliative hudsygdomme bør undersøges for hudinfektion og behandles ifølge lokale retningslinjer.

Øjensygdomme

Patienter, som viser tegn og symptomer på keratitis, såsom akut eller forværret: øjeninflammation, tåresekretion, lysfølsomhed, slørret syn, smerter i øjet og/eller røde øjne skal straks henvises til en øjenlæge. Hvis diagnosen ulcerativ keratitis bekræftes, skal behandlingen med Tarceva afbrydes eller seponeres. Hvis keratitis diagnosticeres skal fordele og risici ved fortsat behandling overvejes nøje. Tarceva skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med keratitis, ulcerativ keratitis eller svært tørre øjne. Kontaklinser er ligeledes en risikofaktor for keratitis og ulceration. Meget sjældne tilfælde af corneaperforation eller -ulceration er rapporteret ved brug af Tarceva (se pkt. 4.8).

Interaktioner med andre lægemidler

Potente CYP3A4-induktorer kan nedsætte virkningen af erlotinib, mens potente CYP3A4-hæmmere kan medføre øget toksicitet. Samtidig behandling med disse stoffer skal undgås (se pkt. 4.5).

Andre former for interaktioner

Erlotinibs opløselighed reduceres ved pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, som eksempelvis protonpump hæmmere, H₂-antagonister og antacida, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Når Tarceva administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstab. Kombinationen af erlotinib med syrepump hæmmere bør undgås. Virkningen af samtidig administration af erlotinib med H₂-antagonister og antacida kendes ikke; men det er sandsynligt, at biotilgængeligheden vil være mindsket. Disse kombinationer bør derfor undgås (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Tabletterne indeholder lactose. Lægemidlet bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total mangel på lactase eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (mindre end 23 mg) pr. tablet, dvs. Tarceva er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Erlotinib og andre CYP-substrater

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

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

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

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

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

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

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

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

Erlotinib og coumarin-antikoagulantia

Hos patienter, som får Tarceva, er der blevet rapporteret interaktion med coumarin-antikoagulantia (inklusive warfarin), som har medført forhøjet International Normalized Ratio (INR) og blødninger, som i visse tilfælde var letale. Patienter, som tager coumarin-antikoagulantia, skal kontrolleres regelmæssigt for enhver ændring i protrombintid eller INR.

Erlotinib og statiner

Kombinationen af Tarceva og et statin kan øge risikoen for statin-induceret myopati, inklusive rhabdomyolyse, som blev observeret med frekvensen ”sjældent”.

Erlotinib og rygere

Resultaterne fra et farmakokinetisk interaktionsstudie indikerede efter 24 timer en signifikant reduktion af AUC_{inf} , C_{max} samt plasmakoncentration på henholdsvis 2,8; 1,5 og 9 gange efter administration af Tarceva hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. Patienter, som stadig ryger, skal derfor opfordres til at stoppe med at ryge så tidligt så muligt inden behandlingen med Tarceva initieres, idet plasmakoncentrationerne ellers reduceres. Baseret på data fra CURRENTS studiet sås der ingen evidens for nogen effekt af en højere dosis erlotinib på 300 mg sammenlignet med den anbefalede dosis på 150 mg hos aktive rygere. Sikkerhedsdata var sammenlignelige mellem doserne 300 mg og 150 mg, dog var der en øget numerisk stigning i forekomsten af udslæt, interstitiel lungesygdom og diarré hos patienter, der modtog højeste dosis af erlotinib. (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

Erlotinib og P-glykoproteinhæmmere

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

Erlotinib og lægemidler, som ændrer pH

Erlotinibs opløselighed reduceres ved pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Samtidig administration af erlotinib med omeprazol, som er en syrepumpehæmmer, nedsætter erlotinib-eksponering [AUC] og maksimumkoncentrationen [C_{max}] med henholdsvis 46 % og 61 %. Der var

ingen ændring i T_{max} eller halveringstiden. Samtidig administration af Tarceva med 300 mg ranitidin, en H_2 -receptor-antagonist, nedsatte erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] med henholdsvis 33 % og 54 %. Når Tarceva administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstab. Hvis Tarceva derimod blev administreret forskudt enten 2 timer før eller 10 timer efter 150 mg ranitidin 2 gange daglig, blev erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] kun reduceret med henholdsvis 15 % og 17 %. Virkningen af antacida på absorptionen af erlotinib er ikke undersøgt, men absorptionen kan nedsættes, hvilket medfører lavere plasmakoncentrationer. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør derfor undgås. Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis. Hvis det overvejes at give ranitidin, bør det administreres forskudt; dvs. Tarceva skal administreres mindst 2 timer før eller 10 timer efter ranitidindosering.

Erlotinib og gemcitabin

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

Erlotinib og carboplatin/paclitaxel

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

Erlotinib og capecitabin

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

Erlotinib og proteasomhæmmere

Proteasomhæmmere, inklusiv bortezomib, kan forventes at påvirke effekten af EGFR hæmmere, inklusiv erlotinib, på grund af virkningsmekanismen. Denne påvirkning understøttes af begrænsede kliniske data og prækliniske studier, som viser nedbrydning af EGFR i proteasomet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af erlotinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at der ikke er evidens for teratogenicitet eller unormal fødsel. En uønsket virkning på graviditeten kan dog ikke udelukkes, da dyreforsøg med rotter og kaniner har vist øget embryo/føtal letalitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå graviditet, mens de tager Tarceva. Der skal anvendes effektiv kontraception under behandlingen og i mindst 2 uger efter behandlingens afslutning. Behandlingen bør kun fortsættes hos gravide, hvis fordelen for moderen opvejer risikoen for fostret.

Amning

Det vides ikke, om erlotinib udskilles i human mælk. Der er ikke lavet studier for at undersøge virkningen af Tarceva på mælkeproduktionen eller tilstedeværelsen i human mælk. Da den potentielle fare for fostret ved amning er ukendt, skal mødre rådes til ikke at amme, mens de tager Tarceva og mindst 2 uger efter sidste dosis.

Fertilitet

Dyreforsøg har vist, at der ikke er evidens for forringet fertilitet. En uønsket virkning på fertiliteten kan dog ikke udelukkes, da dyreforsøg har vist påvirkning af reproduktive parametre (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsevalueringen af Tarceva er baseret på data fra mere end 1 500 patienter, der blev behandlet med mindst en dosis Tarceva på 150 mg som monoterapi, og fra mere end 300 patienter, som fik Tarceva 100 eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Ikke-småcellet lungecancer (administration af Tarceva som monoterapi)

Første-linje behandling af patienter med EGFR mutationer

I et åbent, randomiseret fase III-studie, ML20650, som inkluderede 154 patienter, blev sikkerheden af Tarceva til første-linje-behandling af NSCLC-patienter med EGFR-aktiverende mutationer undersøgt hos 75 patienter.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med Tarceva i studie ML20650, var udslæt og diarré. De fleste var af sværhedsgrad 1/2 og intervention var ikke nødvendig. Al information om grader og hyppighed for udslæt og diarré for alle kliniske studier findes i afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

Vedligeholdelsesbehandling

I to andre dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede fase-III studier BO18192 (SATURN) og BO25460 (IUNO), blev Tarceva administreret som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje kemoterapi. Disse studier blev gennemført med i alt 1532 patienter med fremskreden, recidiverende eller metastatisk NSCLC som opfølgning på første-linje standard platinbaseret kemoterapi.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med Tarceva i studie BO18192 og BO25460, var udslæt og diarré.

Anden-linje behandling og efterfølgende linjer

I et randomiseret dobbeltblindet studie (BR.21: Administration af Tarceva som anden-linje behandling), var udslæt og diarré de hyppigst rapporterede bivirkninger. De fleste var af grad 1/2, og intervention var ikke nødvendig. Den mediane tid indtil starten af udslæt var 8 dage og den mediane tid indtil starten af diarré var 12 dage.

Pancreascancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin)

De mest almindelige bivirkninger hos patienter med pancreascancer, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin i det pivotale studie PA.3, var træthed, udslæt og diarré. Den mediane tid til starten af udslæt og diarré var henholdsvis 10 og 15 dage.

Tabeloversigt over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger fra kliniske studier og efter markedsføring rapporteret med Tarceva alene eller i kombination med kemoterapi, er listet i tabel 1. Bivirkningerne er listet i henhold til MedDRA systemet. Følgende betegnelser anvendes for at graduere bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Opsummering af bivirkninger fra kliniske studier og efter markedsføring pr. frekvensgruppe:

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	Infektion*
Metabolisme og ernæring	
<i>Meget almindelig</i>	Anoreksi, vægttab
Psykiske forstyrrelser	
<i>Meget almindelig</i>	Depression
Nervesystemet	
<i>Meget almindelig</i>	Neuropati, hovedpine
Øjne	
<i>Meget almindelig</i>	Keratoconjunctivitis sicca
<i>Almindelig</i>	Keratitis, konjunctivitis
<i>Ikke almindelig</i>	Ændringer i øjenvipperne*
<i>Meget sjælden</i>	Corneaperforationer, corneaulcerationer, uveitis
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Meget almindelig</i>	Dyspnø, hoste
<i>Almindelig</i>	Epistaxis
<i>Ikke almindelig</i>	Interstitiel lungesygdom*
Mave-tarmkanalen	

<i>Meget almindelig</i>	Diarré*, kvalme, opkast, stomatitis, mavesmerter, dyspepsi, flatulens
<i>Almindelig</i>	Gastrointestinal blødning*
<i>Ikke almindelig</i>	Gastrointestinale perforationer*
<i>Sjælden</i>	Pneumatis intestinalis
Lever og galdeveje	
<i>Meget almindelig</i>	Abnorme leverfunktions-tests*
<i>Sjælden</i>	Leversvigt*, hepatitis
<i>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</i>	Akut hepatitis
Hud og subkutane væv	
<i>Meget almindelig</i>	Udslæt*, pruritus
<i>Almindelig</i>	Alopeci, tør hud, paronykie, follikulitis, acne/acneiformis dermatitis, hudfissurer
<i>Ikke almindelig</i>	Hirsutisme, øjenbrynsforandringer, skøre og løse negle, lette hud-reaktioner såsom hyperpigmentering
<i>Sjælden</i>	Palmopantar erytrodysæstesi-syndrom
<i>Meget sjælden</i>	Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse*
Nyrer og urinveje	
<i>Almindelig</i>	Nedsat nyrefunktion
<i>Ikke almindelig</i>	Nefrit, proteinuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Meget almindelig</i>	Træthed, pyreksi, rigor

*For yderligere information se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt

Udslæt inkluderer acneiformis dermatitis. Generelt viser udslæt sig som et let eller moderat erytematøst og papulopustulært udslæt, der kan opstå eller blive forværret på områder udsat for sollys. Patienter, som bliver udsat for sollys, skal tilrådes beskyttende beklædning og brug af solcreme (f.eks. mineralholdig).

Diarré

Diarré kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyresvigt. Herunder letale tilfælde (se pkt. 4.4).

Table 2: En opsummering af hyppighed og grader af udslæt og diarré observeret i de kliniske studier

Studie	Indikation	Udslæt (%)					Diarré (%)				
		Grad			Handling		Grad			Handling	
		Alle	3	4	Sepon ¹	Jus ²	Alle	3	4	Sepon ¹	Jus ²
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9	1	6	54	6	1	1	1	1
PA.3	Pancreascancer	-	5	1	2	-	5	1	2	1	2

¹ Seponering

² Dosisjustering

Infektioner

Dette kan være alvorlige infektioner med eller uden neutropeni, inklusive pneumoni, sepsis og cellulitis.

Ændringer i øjenvipperne

Ændringer omfatter indadgroende øjenvipper, forøget vækst og fortykkelse af øjenvipper.

Interstitiel lungesygdom (ILD)

ILD omfatter letale tilfælde hos patienter, som fik Tarceva som behandling af NSCLC eller andre fremskredne solide tumorer (se pkt. 4.4). En højere hyppighed er blevet observeret hos patienter i Japan (se pkt. 4.4).

Gastrointestinal (GI) blødning

GI blødning omfatter letale tilfælde (se pkt. 4.4). I kliniske studier har nogle tilfælde været i forbindelse med samtidig administration af warfarin og andre gange med samtidig administration af NSAID (se pkt. 4.5). Gastrointestinale perforationer omfatter også letale tilfælde (se pkt. 4.4).

Abnorme leverfunktions-tests

Abnorme leverfunktions-tests omfatter øget alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin. Tilfældene var hovedsagligt af let eller moderat sværhedsgrad, forbigående eller forbundet med levermetastaser.

Leversvigt

Dette omfatter letale tilfælde. Risikofaktorer kan omfatte tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotoksiske lægemidler (se pkt. 4.4).

Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse

Dette omfatter letale tilfælde (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

Hvis der er mistanke om overdosering, skal Tarceva seponeres, og symptomatisk behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk stof, proteinkinasehæmmer, ATC-kode: L01EB02

Virkningsmekanisme

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

EGFR-mutationer kan føre til vedvarende aktivering af anti-apoptotiske og proliferative signalveje. Erlotinibs potente effektivitet til at blokere EGFR-medieret signalering i tumorer med EGFR-mutationer kan tilskrives den tætte binding af erlotinib til ATP-bindingsstedet i det muterede kinase-

domæne i EGFR. På grund af blokering af den videre signalering stoppes celledelingen, og celledød induceres via den indre apoptotiske vej. Der er observeret tumorregression i musemodeller med fremtvunget ekspression af disse EGFR-aktiverende mutationer.

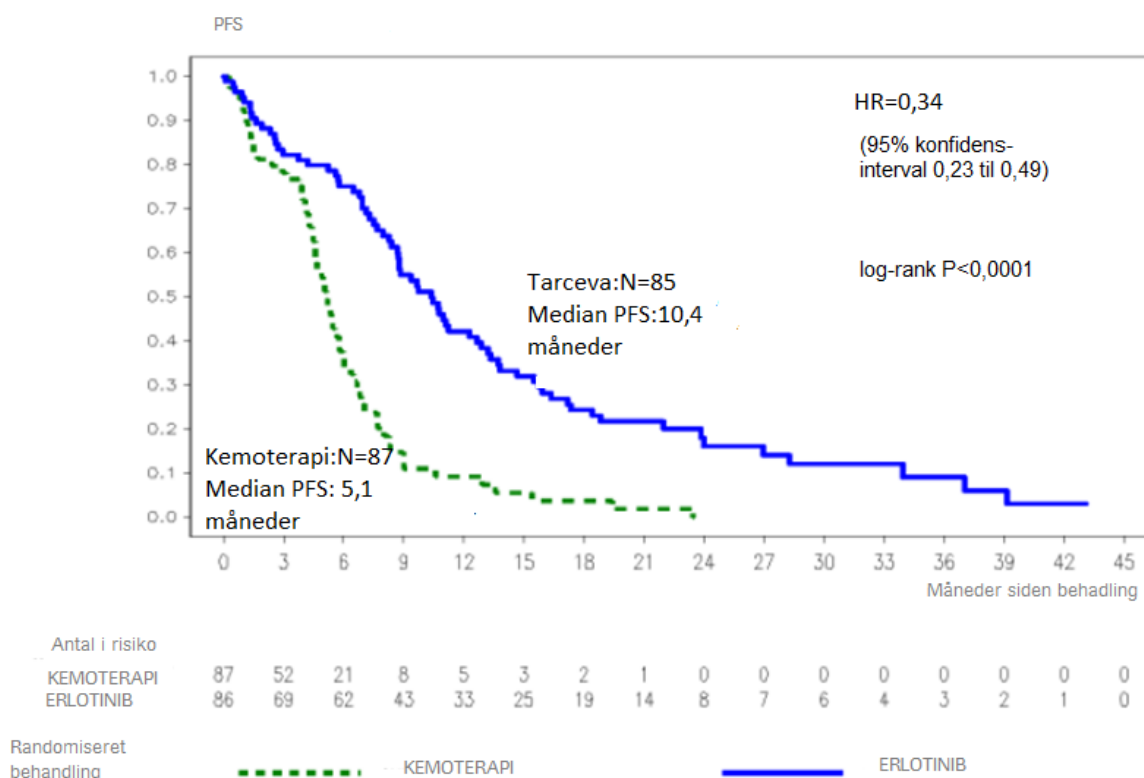
Klinisk virkning og sikkerhed

Første-linje-behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos patienter med EGFR-aktiverende mutationer (administration af Tarceva som monoterapi)

Virkningen af Tarceva som første-linje-behandling hos patienter med NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer blev påvist i et åbent, randomiseret fase III-studie (ML20650, EURTAC). Dette studie blev udført hos kaukasiske patienter med metastatisk eller lokalt fremskredne NSCLC (stadie IIIB og IV), som ikke tidligere havde fået kemoterapi eller nogen form for systemisk antitumor-behandling for deres fremskredne sygdom, og som havde mutationer i tyrosinkinasedomænet i EGFR (deletion i exon 19 eller mutation i exon 21). Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få Tarceva 150 mg daglig eller op til 4 cyklusser med platinbaseret dublet-kemoterapi.

Det primære endepunkt var investigatorvurderet PFS. Effektræsultaterne er vist i tabel 3.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for investigatorvurderet PFS i studiet ML20650 (EURTAC) (skæringsdato april 2012)



Tabel 3: Effekteresultater for Tarceva *versus* kemoterapi i studiet ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Kemoterapi	Hazard ratio (95 % konfidens- interval)	p-værdi
Forudplanlagt interim-analyse (35 % af data tilgængelige for den samlede overlevelse) (n=153) Skæringsdato: Aug 2010		n=77	n=76		
	Primært endepunkt: Progressionsfri overlevelse (PFS, median i måneder)* Investigatorvurderet **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Uafhængigt review **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Bedste samlede responsrate (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p<0,0001
	Samlet overlevelse (måneder)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Eksplorativ analyse (40% af data tilgængelige for den samlede overlevelse) (n=173) Skæringsdato: Jan 2011		n=86	n=87		
	PFS (median i måneder), Investigatorvurderet	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	(Bedste samlede responsrate CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p<0,0001
	Samlet overlevelse (måneder)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Opdateret analyse (62 % af data tilgængelige for den samlede overlevelse) (n=173) Skæringsdato: April 2012		n=86	n=87		
	PFS (median i måneder)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Samlet overlevelse*** (måneder)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=komplet respons; PR=partiel respons

* Der blev observeret 58 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død

** Den samlede overensstemmelse mellem vurderinger fra investigator og uafhængig komité var på 70 %

*** Der blev observeret en høj overkrydsning, idet 82 % af patienterne i kemoterapi-armen efterfølgende fik behandling med en EGFR-tyrosinkinasehæmmer, og alle undtagen 2 af disse patienter efterfølgende fik Tarceva

Vedligeholdelsesbehandling af NSCLC efter første-linje kemoterapi (administration af Tarceva som monoterapi)

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

I dette studie havde den samlede population fordel af behandlingen vist ved det primære endepunkt, progressionsfri overlevelse (*hazard ratio* = 0,71; $p < 0,0001$) og det sekundære endepunkt, samlet overlevelse (*hazard ratio* = 0,81; $p = 0,0088$). Den største fordel blev dog observeret i den præ-definerede eksplorative analyse af patienter med EGFR-aktiverende mutationer ($n = 49$), som viste en

substantiel fordel med hensyn til progressionsfri overlevelse (*hazard* ratio=0,10; 95 % konfidensinterval 0,04-0,25; $p<0,0001$) og en *hazard* ratio for samlet overlevelse på 0,83 (95 % konfidensinterval 0,34-2,02). 67 % af placebo- patienterne i den EGFR-mutationspositive undergruppe fik anden-linje-behandling eller efterfølgende behandlingslinjer med EGFR-tyrosinkinasehæmmere (EGFR-TK1er).

BO25460 (IUNO) studiet blev udført hos 643 patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft, hvor tumoren ikke havde en EGFR-aktiverende mutation (exon 19 deletion eller exon 21 L858R mutation) og som ikke havde oplevet sygdomsprogression efter fire serier med platin-baseret kemoterapi.

Formålet med studiet var at sammeligne den samlede overlevelse for første-linje-vedligeholdelsesbehandling med erlotinib *versus* erlotinib administreret ved sygdomsprogression. Studiet opfyldte ikke dets primære endepunkt. Den samlede overlevelse med Tarceva i første-linje-vedligeholdelsesbehandling var ikke bedre end Tarceva som anden-linje-behandling hos patienter, hvor tumoren ikke havde EGFR-aktiverende mutation (*hazard* ratio= 1,02; 95 % konfidensinterval, 0,85-1,22; $p=0,82$). Det sekundære endepunkt, progressionsfri overlevelse, viste ingen forskel mellem Tarceva og placebo ved vedligeholdelsesbehandling (*hazard* ratio=0,94, 95 % konfidensinterval 0,80-1,11; $p=0,48$).

På baggrund af data fra BO25460 (IUNO) studiet anbefales Tarceva ikke som første-linje-vedligeholdelsesbehandling til patienter uden EGFR-aktiverende mutation.

Behandling af NSCLC efter svigt af mindst et tidligere kemoterapiregime (administration af Tarceva som monoterapi)

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

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

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

Virkingen på samlet overlevelse blev undersøgt i forskellige patientundergrupper. Virkingen af Tarceva på samlet overlevelse var sammenlignelig hos patienter med baseline performance status (ECOG) på 2-3 (HR = 0,77; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9), mandlige patienter (HR = 0,76; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9) eller kvindelige patienter (HR = 0,80, 95 % konfidensinterval 0,6-1,1), patienter < 65 år (HR = 0,75; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9) eller ældre patienter (HR = 0,79; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0), patienter med ét tidligere regime (HR = 0,76; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0) eller mere end ét tidligere regime (HR = 0,75; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0), kaukasiere (HR = 0,79; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0) eller asiatiske patienter (HR = 0,61; 95 % konfidensinterval 0,4-1,0), patienter med adenokarcinom (HR = 0,71; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9) eller planocellulært karcinom (HR = 0,67; 95 % konfidensinterval 0,5-0,9), men ikke hos patienter med anden histologi (HR 1,04; 95 %

konfidensinterval 0,7-1,5), patienter med stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,92; 95 % konfidensinterval 0,7-1,2) eller < stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR = 0,65; 95 % konfidensinterval 0,5-0,8). Patienter, der aldrig har røget, havde en større virkning af erlotinib (overlevelse HR = 0,42; 95 % konfidensinterval 0,28-0,64) sammenlignet med rygere eller eks-rygere (HR = 0,87; 95 % konfidensinterval 0,71-1,05).

EGFR-ekspressionen er kendt hos 45 % af patienterne. Hazard ratio for patienter med EGFR-positive tumorer var 0,68 (95 % konfidensinterval 0,49-0,94) og 0,93 (95 % konfidensinterval (0,63-1,36) for patienter med EGFR-negative tumorer (defineret ved IHC under anvendelse af EGFR pharmDx kit og definerende EGFR-negativ som farvning af mindre end 10 % af tumorcellerne). Hos de resterende 55 % af patienterne med ukendt EGFR-eksppressionsstatus var hazard ratio 0,77 (95 % konfidensinterval 0,61-0,98).

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

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

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

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

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

I et dobbeltblindet, randomiseret, fase III-studie (MO22162, CURRENTS), der sammenlignede 2 doser af Tarceva (300 mg mod 150 mg) hos rygere (gennemsnit på 38 pakkeår) med lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC i anden-linje behandling efter svigt af kemoterapi, viste 300 mg Tarceva ingen forbedring på progressionfri overlevelse sammenlignet med den anbefalede dosis (henholdsvis 7,00 mod 6,86 uger).

Sekundære endepunkt var alle i overensstemmelse med det primære endepunkt og ingen forskel var observeret for samlet overlevelse mellem patienter behandlet med erlotinib 300 mg og 150 mg daglig (hazard ratio 1,03; 95 % konfidensinterval 0,80 til 1,32). Sikkerhedsdata var sammenlignelige mellem doserne 300 mg og 150 mg, dog var der en øget numerisk stigning i forekomsten af udslæt, interstitiel lungesygdom og diarré hos patienter, der modtog højeste dosis af erlotinib. Baseret på data fra CURRENTS studiet sås der ingen evidens for nogen effekt af en højere dosis erlotinib på 300 mg sammenlignet med den anbefalede dosis på 150 mg hos aktive rygere.

Patienterne som indgik i dette studie var ikke valgt baseret på deres EGFR mutationsstatus. Se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.2.

Pancreascancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin i studie PA.3)

Virkning og sikkerhed af Tarceva i kombination med gemcitabin som 1. linje behandling blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos patienter med lokalt fremskredent inoperabel eller metastaserende pancreascancer. Patienterne blev randomiseret til kontinuerlig behandling med enten Tarceva eller placebo én gang daglig plus gemcitabin i.v. (1.000 mg/m², serie 1 på dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 i en 8 ugers serie; serie 2 og efterfølgende serier på dag 1, 8 og 15 i en 4 ugers serie [vedr. godkendt dosis og doseringsskema for pancreas-cancer se produktresuméet for

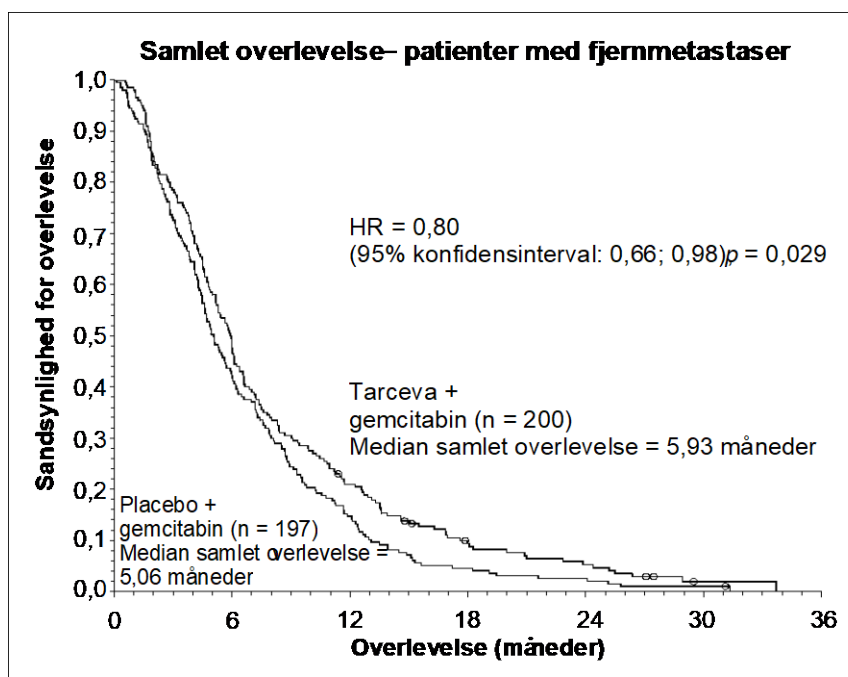
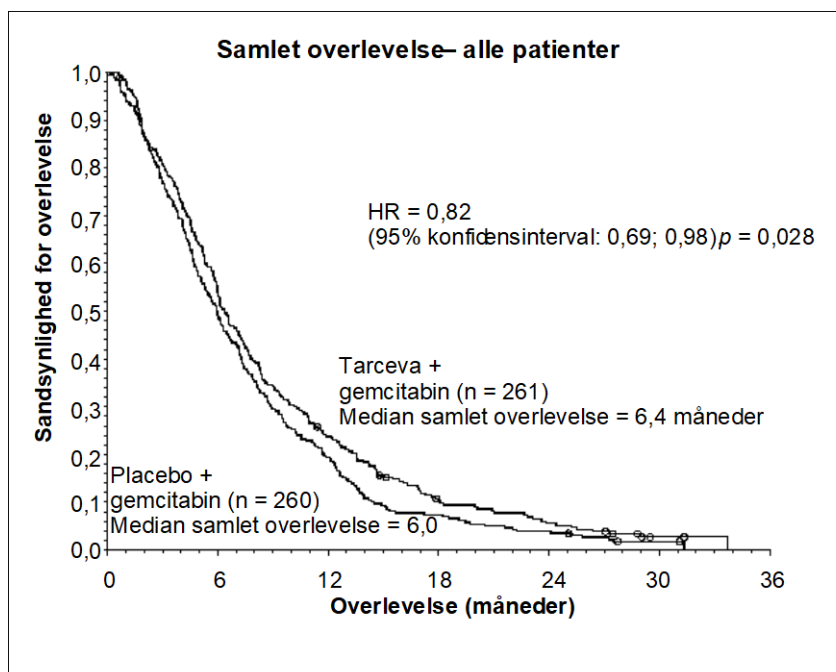
gemcitabin]). Tarceva eller placebo blev taget oralt én gang daglig indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære endepunkt var samlet overlevelse.

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

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

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

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



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

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

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Tarceva hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved

indikationerne ikke småcellet lungecancer og pancreascancer (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Farmakokinetik hos specielle populationer

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

I det pivotale fase III-NSCLC-studie opnåede rygere en erlotinibplasmakoncentration ved steady-state på 0,65 µg/ml (n=16), hvilket var ca. 2 gange mindre end koncentrationen, som blev opnået hos tidligere rygere eller hos patienter, der aldrig havde røget (1,28 µg/ml, n=108). Denne virkning var ledsaget af en 24 % stigning i erlotinibs tilsyneladende plasmaclearance. I et fase I-dosis-eskaleringsstudie hos NSCLC-patienter, som var rygere, indikerede en farmakokinetisk analyse ved steady-state en dosis-proportional stigning i erlotinibeksponeringen, når Tarceva-dosis blev øget fra 150 mg til den maksimale toleransdosis på 300 mg. I dette studie var steady-state-plasmakoncentrationen ved en dosis på 300 mg hos rygere 1,22 µg/ml (n=17). Se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1.

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

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

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

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen specifikke studier hos børn.

Den ældre population

Der foreligger ingen specifikke studier hos ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

Erlotinib blev testet negativ i konventionelle genotoksicitetsstudier. 2-årige karcinogenicitetsstudier med erlotinib udført på rotter og mus var negative op til eksponeringer, som overstiger den humane terapeutiske eksponering (op til 2 gange og 10 gange højere baseret på henholdsvis C_{max} og/eller AUC).

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

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

Tabletovertræk:

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

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-blister forseglet med alufolie indeholdende 30 tabletter.

6.6 Regler for destruktions

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001
EU/1/05/311/002
EU/1/05/311/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2005
Dato for sidste registrering: 2. juli 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængeligt på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmovertrukne tabletter
erlotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/311/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tarceva 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg fillovertrukne tabletter
erlotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmovertrukne tabletter
erlotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/311/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tarceva 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmovertrukne tabletter
erlotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmovertrukne tabletter
erlotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/311/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tarceva 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmovertrukne tabletter
erlotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tarceva 25 mg filmovertrukne tabletter
Tarceva 100 mg filmovertrukne tabletter
Tarceva 150 mg filmovertrukne tabletter
erlotinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tarceva til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Tarceva indeholder det aktive stof erlotinib. Tarceva er et lægemiddel, som anvendes til behandling af kræft ved at forhindre aktiviteten af et protein, som kaldes epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR). Dette protein er involveret i væksten og spredningen af kræftceller.

Tarceva er indiceret til voksne. Du kan få ordineret dette lægemiddel, hvis du har ikke-småcellet lungekræft i et fremskredent stadium. Det kan ordineres, som indledende behandling eller som behandling, hvis din sygdom stort set forbliver uændret efter indledende kemoterapi, forudsat at dine kræftceller har specifikke EGFR-mutationer. Det kan også ordineres, hvis tidlige kemoterapi ikke har kunnet stoppe sygdommen.

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tarceva

Tag ikke Tarceva

- hvis du er allergisk over for erlotinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tarceva (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Tarceva,

- hvis du tager andre lægemidler, som kan øge eller nedsætte mængden af erlotinib i dit blod eller påvirke effekten af erlotinib (f.eks. svampemidler som ketoconazol, proteasehæmmere, erytromycin, claritromycin, phenytoin, carbamazepin, barbiturater, rifampicin, ciprofloxacin, omeprazol, ranitidin, prikbladet perikon eller proteasomhæmmere). Disse lægemidler kan i nogle tilfælde nedsætte virkningen eller øge bivirkningerne af Tarceva, og lægen kan blive nødt til at justere din behandling. Din læge vil måske undgå at behandle dig med disse lægemidler, mens du får Tarceva.
- hvis du tager antikoagulantia (medicin som forebygger blodpropper og størkning af blodet, f.eks. warfarin), kan Tarceva øge din tendens til at bløde, og din læge vil have brug for at kontrollere dig regelmæssigt ved hjælp af nogle blodprøver.
- hvis du tager statiner (medicin som sænker dit kolesterol i blodet), kan Tarceva øge risikoen for statin-relaterede muskelproblemer, som i sjældne tilfælde kan medføre alvorlig nedbrydning af musklerne (rabdomyolyse), hvilket kan resultere i nyreskader. Tal med lægen.
- hvis du bruger kontaktlinser og/eller har haft øjenproblemer såsom meget tørre øjne, betændelse i den forreste del af øjet (hornhinden) eller sårdannelse, som involverer den forreste del af øjet.

Se også ”Brug af anden medicin sammen med Tarceva” nedenfor.

Du skal fortælle din læge:

- hvis du pludseligt får vanskeligheder med at trække vejret og hoste eller feber. Det kan være nødvendigt, at lægen behandler dig med andre lægemidler og stopper behandlingen med Tarceva.
- hvis du får diarré. Det kan være nødvendigt, at lægen behandler dig med midler mod diarré (f.eks. loperamid).
- omgående hvis du får svær eller vedvarende diarré, kvalme, appetittab eller opkastning, fordi din læge måske vil stoppe behandlingen med Tarceva og måske får behov for at behandle dig på hospitalet.
- hvis du nogensinde har haft problemer med din lever. Tarceva kan medføre alvorlige leverproblemer, og nogle tilfælde har været dødelige. Din læge vil muligvis tage blodprøver, mens du tager dette lægemiddel, for at kontrollere, om din lever fungerer korrekt.
- hvis du har stærke smerter i maven, alvorlig blæredannelse i huden eller afskallende hud. Din læge kan blive nødt til at afbryde eller stoppe behandlingen med Tarceva.
- hvis du oplever akut eller forværret rødme og smerte i øjet, øget tåreflåd, slørret syn og/eller lysfølsomhed. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, da du kan have brug for akut behandling (se bivirkningsafsnittet nedenfor).
- hvis du også tager et statin og oplever uforklarlig muskelsmerte, ømhed, svaghed eller kramper. Din læge kan være nødt til at afbryde eller stoppe din behandling.

Se også pkt. 4 ”Bivirkninger”.

Sygdomme i lever og nyrer

Det vides ikke, om Tarceva virker anderledes, hvis din lever eller nyrer ikke fungerer normalt. Behandling med denne medicin anbefales ikke, hvis du har en svær lever- eller nyresygdom.

Glukuronideringssygdom, såsom Gilberts sygdom

Din læge vil behandle dig med forsigtighed, hvis du lider af en glukuronideringssygdom som Gilberts sygdom.

Rygning

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Tarceva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Brug af Tarceva sammen med mad og drikke

Tag ikke Tarceva sammen med mad. Se også pkt. 3 "Sådan skal du tage Tarceva".

Graviditet og amning

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

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

Du må ikke amme, mens du behandles med Tarceva. Du må først amme 2 uger efter du tog den sidste tablet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Tarceva.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Tarceva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (mindre end 23 mg) pr. tablet, dvs. Tarceva er i det væsentlige natrium-fri.

Tarceva indeholder en sukkerart, som kaldes lactosemonohydrat.

Hvis du har fået at vide af din læge, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, inden du begynder at tage Tarceva.

3. Sådan skal du tage Tarceva

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

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

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

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

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

Hvis du har taget for mange Tarceva filmovertrukne tabletter

Kontakt omgående din læge eller apotek.

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

Hvis du har glemt at tage Tarceva

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

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Tarceva

Det er vigtigt, at du bliver ved med at tage Tarceva hver dag så længe, som din læge har ordineret det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

Kontakt din læge hurtigst muligt, hvis du oplever en af nedenstående bivirkninger. I nogle tilfælde vil din læge nedsætte din dosis af Tarceva eller afbryde behandlingen.

- Diarré og opkastning (meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede). Vedvarende og alvorlig diarré kan føre til lavt indhold af kalium i blodet samt nedsat nyrefunktion, specielt hvis du samtidig får anden kemoterapibehandling. Hvis du får mere alvorlig eller vedvarende diarré **skal du omgående kontakte din læge**, idet der kan være behov for at du behandles på et hospital.
- Øjenirritation på grund af betændelse i både bindehinde og hornhinde (meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede), eller kun bindehinde- og hornhindebetændelse (almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 behandlede).
- En form for lungeirritation, som kaldes interstitiel lungesygdom (ikke almindelig hos europæiske patienter; almindelig hos japanske patienter: kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede i Europa og op til 1 ud af 10 i Japan). Denne sygdom kan også kædes sammen med den naturlige fremadskriden af din sygdom og kan i nogle tilfælde have dødelig udgang. Hvis du får symptomer som f.eks. pludseligt åndedrætsbesvær, ledsaget af hoste eller feber, **skal du omgående kontakte din læge**, da det kan være, du lider af denne sygdom. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen med Tarceva permanent.
- Hul i mave-tarm-kanalen er blevet observeret (ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede). Fortæl det til din læge, hvis du får stærke smerter i maven. Du skal også fortælle lægen, hvis du tidligere har haft mavesår eller udposninger (divertikler) f.eks. på tarmen, da det kan øge denne risiko.
- I sjældne tilfælde blev der observeret leverbetændelse (hepatitis) (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 behandlede). Symptomer kan indbefatte almen utilpashed med eller uden mulig gulsot (gulfarvning af hud og øjne), mørk urin, kvalme, opkastning og mavesmerter. I sjældne tilfælde blev der observeret leversvigt. Dette kan potentielt være dødeligt. Hvis dine blodprøver viser alvorlige ændringer i din leverfunktion, kan din læge være nødt til at afbryde behandlingen.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Udslæt kan forekomme eller forværres på hudområder, som bliver udsat for sol. Hvis du udsættes for sollys, er beskyttende påklædning og/eller solcreme (f.eks. mineralholdig) tilrådelig.
- Infektion
- Appetitmangel, vægttab
- Depression
- Hovedpine, ændret fornemmelse i huden eller følelsesløshed i arme og ben
- Åndedrætsbesvær, hoste
- Kvalme
- Irritation i munden
- Mavesmerter, fordøjelsesbesvær, luftafgang
- Unormale blodprøver for leverfunktion

- Kløe
- Træthed, feber, kulderystelser

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 behandlede):

- Tør hud
- Hårtab
- Næseblod
- Blødning fra mave eller tarm
- Irritation eller betændelse omkring fingerneglene
- Betændelse i hårsække
- Acne
- Sprækket hud (hudrevner)
- Nedsat nyrefunktion (når lægemidlet anvendes udenfor godkendt indikation i kombination med kemoterapi)

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede):

- Nyrebetændelse (nefritis)
- For meget protein i urinen (proteinuri)
- Forandringer af øjenvipper
- Øget krops- og ansigtsbehåring fordelt på en mandlig facon
- Øget pigmentering i huden
- Forandringer af øjenbryn
- Skøre og løse negle

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- Rødme eller smerte i håndfladerne eller fodsålerne (palmoplantar erytrodysæstesi)

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede):

- Sår eller hul på hornhinden
- Alvorlig blæredannelse eller afskalning af huden (kan tyde på Stevens-Johnson syndrom)
- En betændelseslignende reaktion (inflammation) i den farvede del af øjet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tarceva indeholder:

- **Aktivt stof:** erlotinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg, 100 mg eller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid), afhængigt af styrke.
- **Øvrige indholdsstoffer:**
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat type A, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat (se også punkt 2 vedrørende lactosemonohydrat og natrium).
Tabletovertræk: hypromellose, hydroxypropylcellulose, titandioxid, macrogol

Udseende og pakningsstørrelser

Tarceva 25 mg leveres som hvide til gullige, runde, filmovertrukne tabletter præget med "T 25" på den ene side og fås i pakninger med 30 tabletter.

Tarceva 100 mg leveres som hvide til gullige, runde, filmovertrukne tabletter præget med "T 100" på den ene side og fås i pakninger med 30 tabletter.

Tarceva 150 mg leveres som hvide til gullige, runde, filmovertrukne tabletter præget med "T 150" på den ene side og fås i pakninger med 30 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om Tarceva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.