

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter

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

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tabletter

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

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 27,43 mg laktose monohydrat.

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 69,21 mg laktose monohydrat.

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 150 mg filmdrasjerte tablett inneholder 103,82 mg laktose monohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til gulaktige, runde, bikonvekse tabletter med 'T 25' gravert på den ene siden.

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til gulaktige, runde, bikonvekse tabletter med 'T 100' gravert på den ene siden.

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til gulaktige, runde, bikonvekse tabletter med 'T 150' gravert på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Tarceva er indisert for førstelinjebehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk -ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR aktiverende mutasjoner.

Tarceva er også indisert for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med EGFR aktiverende mutasjoner og stabil sykdom etter førstelinje kjemoterapi.

Tarceva er også indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter minst et tidligere mislykket kjemoterapiregime. Hos pasienter med tumor uten EGFR aktiverende mutasjoner, er Tarceva indisert når andre andre behandlingsalternativer ikke anses som egnet.

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

Det er ikke dokumentert overlevelsesgevinster eller andre klinisk relevante effekter av behandlingen hos pasienter med epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR)-negative tumorer målt ved immunhistokjemi (IHC) (se pkt 5.1).

Kreft i bukspyttkjertelen

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

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

Det er ikke vist økt overlevelse for pasienter med lokalavansert sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tarceva skal overvåkes av lege med erfaring med kreftbehandling.

Pasienter med ikke-småcellet lungekreft

EGFR mutasjonstesting bør utføres før initiering av behandling med Tarceva som førstelinjehandling eller vedlikeholdsbehandling (Switch maintenance) hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC.

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

Pasienter med kreft i bukspyttkjertelen

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Redusert nyrefunksjon

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

Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt av erlotinib hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Tarceva anbefales ikke til bruk hos barn.

Røykere

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor erlotinib eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bestemmelse av EGFR mutasjonsstatus

Når Tarceva er vurdert som førstelinjebehandling eller vedlikeholdsbehandling for lokal avansert eller metastatisk NSCL, er det viktig at EGFR mutasjonsstatus hos pasienten er bestemt.

Det bør utføres, i henhold til lokal medisinsk praksis, en validert, robust, pålitelig og sensitiv test med predefinert positiv terskelverdi og demonstrert anvendelighet for bestemmelse av EGFR mutasjonsstatus ved bruk av enten tumor-DNA fra en vevsprøve eller fritt sirkulerende DNA (cfDNA) fra blodprøve (plasma).

Hvis en plasmabasert cfDNA test er brukt og resultatet er negativt for aktiverende mutasjoner, utføres en vevsprøve hvis mulig på grunn av potensielt falske negative resultater fra en plasmabasert test.

Røykere

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

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD) lignende tilfeller, inkludert dødsfall, har vært rapportert som en sjelden bivirkning hos pasienter som har fått Tarceva for behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), kreft i bukspyttkjertelen eller andre avanserte solide tumorer. I den pivotale studien BR.21 ved NSCLC var forekomsten av ILD-lignende tilfeller (0,8 %) den samme i placebo- som i Tarceva-gruppen. I en metaanalyse av randomiserte, kontrollerte, kliniske studier på NSCLC (med unntak av fase I- og enkeltarms fase II-studier grunnet manglende kontrollgrupper) var insidensen av ILD-lignende hendelser 0,9 % hos de som fikk Tarceva sammenlignet med 0,4 % hos pasienter i kontrollarmene. I studien ved kreft i bukspyttkjertelen i kombinasjon med gemcitabin, var insidensen av ILD-lignende hendelser 2,5 % i Tarceva pluss gemcitabin-gruppen versus 0,4 % i gruppen behandlet med placebo pluss gemcitabin. Rapporterte diagnoser hos pasienter med mistanke om ILD-lignende hendelser inkluderer pneumonitt, strålingspneumonitt, hypersensitivitetspneumonitt, interstitiell pneumoni, interstitiell lungesykdom, oblitererende bronkiolitt, lungefibrose, akutt respiratorisk stress-syndrom (ARDS), alveolitt og lungeinfiltrasjon. Symptomene startet fra noen få dager til flere måneder etter initiering av Tarceva terapi. Forstyrrende eller medvirkende faktorer, som samtidig eller tidligere kjemoterapi, gjennomført strålebehandling, pre-eksisterende parenkymatøs lungesykdom, metastatisk lungesykdom eller lungeinfeksjoner, forekom ofte. En høyere insidens av ILD (ca. 5 % med en dødelighet på 1,5 %) er observert hos pasienter i studier utført i Japan.

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

Diaré, dehydrering, elektrolyttubalanse og nyresvikt

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

Hepatitt, leversvikt

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

Gastrointestinal perforasjon

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

Bulløse og flassende hudtilstander

Bulløse, og flassende hudtilstander, samt hudtilstander med blemmer er rapportert. Dette inkluderte veldig sjeldne tilfeller av antatt Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller var dødelige (se pkt. 4.8). Behandling med Tarceva skal seponeres hos pasienter som utvikler alvorlige bulløse eller flassende hudtilstander, eller hudtilstander med blemmer. Pasienter med bulløse og flassende hudtilstander bør testes for hudinfeksjoner og behandles deretter i følge lokale gjeldende retningslinjer.

Øyelidelser

Pasienter som opplever tegn og symptomer som kan tyde på keratitt, slik som akutt/forverring av: øyebetennelse, tåreflom, lyssensitivitet, tåkesyn, øyesmerte og/eller røde øyne, bør umiddelbart henvises til en øyeyege. Hvis diagnosen ulcerøs keratitt bekreftes, bør behandlingen med Tarceva seponeres. Dersom keratitt er diagnostisert, bør nytte og risiko ved fortsatt behandling vurderes nøye. Tarceva bør brukes med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt keratitt, ulcerøs keratitt eller svært tørre øyne. Bruk av kontaktlinser er også en risikofaktor med hensyn til keratitt og ulcerasjon. Veldig sjeldne tilfeller av korneal perforering eller ulcerasjon er blitt rapportert ved bruk av Tarceva (se pkt. 4.8).

Interaksjoner med andre legemidler

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

Andre typer interaksjoner

Erlotinib karakteriseres ved redusert løselighet ved pH over 5. Medisinske produkter som endrer pH i øvre del av gastrointestinaltraktus (GI), som protonpumpehemmere, H2-antagonister og antacida, kan

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Erlotinib og andre CYP-substrater

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

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

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

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

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

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

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

Potente CYP3A4-induserende legemidler øker erlotinib-metabolismen og reduserer plasmakonsentrasjonen av erlotinib. I en klinisk studie resulterte samtidig bruk av erlotinib og den potente CYP3A4-induseren rifampicin (600 mg én gang daglig i 7 dager), i en reduksjon av median erlotinib AUC på 69 %. Samtidig administrering av rifampicin og en enkeltdose 450 mg Tarceva

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

Erlotinib og kumarinderiverte antikoagulantia

Interaksjon med kumarinderiverte antikoagulanter, inkludert warfarin, som fører til økt "International Normalized Ratio" (INR) og antall blødningstilfeller, som i noen tilfeller var dødelige, har vært rapportert hos pasienter som mottar Tarceva. Pasienter som får kumarinderiverte antikoagulantia, skal overvåkes regelmessig med hensyn på endringer i protrombintid eller INR.

Erlotinib og statiner

Kombinasjonen av Tarceva og et statin kan øke potensialet for statinindusert myopati, inkludert rabdomyolyse, som ble observert sjeldent.

Erlotinib og røykere

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

Erlotinib og P-glykoproteinhemmere

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

Erlotinib og legemidler som endrer pH

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

Erlotinib og gemcitabin

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

Erlotinib og karboplatin/paklitaksel

Erlotinib øker platina konsentrasjoner. I en klinisk studie førte samtidig bruk av erlotinib og karboplatin og paklitaksel til en økning i total platina AUC₀₋₄₈ på 10,6 %. Selv om denne økningen er statistisk signifikant, er ikke størrelsen på endringen vurdert som klinisk relevant. I klinisk praksis kan det være andre ko-faktorer som medfører en økt eksponering for karboplatin, som for eksempel nyresvikt. Det var ingen signifikante effekter av karboplatin eller paklitaksel på farmakokinetikken til erlotinib.

Erlotinib og kapecitabin

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

Erlotinib og proteasomhemmere

På grunn av virkningsmekanismen vil proteasomhemmere, inkludert bortezomib, forventes å påvirke effekten av EGFR hemmere, inkludert erlotinib. Slik påvirkning støttes av begrenset klinisk data og prekliniske studier som viser EGFR degradering ved proteasomer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate data på bruken av erlotinib hos gravide kvinner. Studier i dyr har ikke vist tilfeller av teratogenitet eller unormal parturitio. Allikevel, kan skadelige effekter på graviditet ikke utelukkes ettersom studier på rotter og kanin har vist økt embryo/foster-dødelighet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må frarådes å bli gravide under behandling med Tarceva. Adekvat prevensjon må benyttes under behandlingen og minst 2 uker etter avsluttet terapi. Behandling av gravide kvinner skal kun fortsettes hvis den potensielle nytteverdien for moren overstiger risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om erlotinib utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensiell risiko for spedbarnet skal mødre frarådes å amme mens de bruker Tarceva.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist tilfeller av svekket fertilitet. Allikevel kan en påvirkning på fertiliteten ikke utelukkes ettersom dyrestudier har vist effekt på reproduktive parametre (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Erlotinib er ikke assosiert med redusert mental kapasitet.

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungekreft (Tarceva administrert som monoterapi)

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

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

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

Følgende betegnelser brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) inkludert isolerte rapporter.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Svært vanlige bivirkninger i studien BR.21

NCI-CTC grad	Tarceva N=485			Placebo N=242		
	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA-term	%	%	%	%	%	%
Totalt antall pasienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>						
Infeksjon*	24	4	0	15	2	0
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>						
Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
<i>Øyesykdommer</i>						
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Konjunktivitt	12	<1	0	2	<1	0
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>						
Dyspné	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>						
Diaré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Oppkast	23	2	<1	19	2	0
Stomatitt	17	<1	0	3	0	0
Buk smerter	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>						
Utslett***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Hudtørhet	12	0	0	4	0	0
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>						
Fatigue	52	14	4	45	16	4

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

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

I to andre dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studier BO18192 (SATURN) og BO25460 (IUNO), ble Tarceva gitt som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi. Disse studiene omfattet totalt 1532 pasienter med lokalavansert, residiverende eller metastatisk NSCLC, der Tarceva ble gitt umiddelbart etter førstelinje standard platinabasert kjemoterapi. Ingen nye sikkerhetsrisikoer ble identifisert.

De hyppigste bivirkningene hos pasienter behandlet med Tarceva i studiene BO18192 og BO25460, var utslett og diaré (se tabell 2). Ingen utslett eller diaré av grad 4 ble observert i noen av studiene. Utslett og diaré resulterte i seponering av Tarceva hos henholdsvis 1 % og < 1 % av pasientene i studie BO18192, mens ingen seponering grunnet disse bivirkningene var nødvendig i studie BO25460. Dosemodifikasjoner (seponering eller reduksjon) på grunn av utslett og diaré var nødvendig hos henholdsvis 8,3 % og 3 % av pasientene i studie BO18192 og hos henholdsvis 5,6 % og 2,8 % i studie BO25460.

Tabell 2: De hyppigste bivirkningene i studie BO18192 (SATURN) og BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva N=433	Placebo N=445	Tarceva N=322	Placebo N=319
	%	%	%	%
<i>Utslett, all grader</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
Grad 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Diaré, all grader</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
Grad 3	1,8	0	2,5	0,3

*Populasjon sikkerhetsanalyse

I en åpen, randomisert fase III-studie, ML 20650, utført hos 154 NSCLC pasienter, ble sikkerheten av Tarceva som førstelinjebehandling bestemt hos 75 pasienter (Tarceva behandlingsarm); ingen nye sikkerhetssignaler ble observert hos disse pasientene.

Den vanligste bivirkningen hos pasienter behandlet med Tarceva i ML 20650 studien, var utslett og diaré (henholdsvis 80 % og 57 % uavhengig av grad), de fleste var alvorlighetsgrad 1/2 og håndterbare uten behandling. Grad 3 utslett og diaré oppstod hos henholdsvis 9 % og 4 % av pasientene. Grad 4 utslett eller diaré ble ikke observert. Både utslett og diaré førte til seponering av Tarceva hos 1 % av pasientene. Endring i dosering (pauser eller reduksjoner) for utslett og diaré var nødvendig i henholdsvis 11 % og 7 % av tilfellene.

Kreft i bukspyttkjertelen (Tarceva administrert sammen med gemcitabin)

De vanligste rapporterte bivirkningene i den pivotale studien PA.3 hos pasienter med kreft i bukspyttkjertelen som fikk Tarceva 100 mg pluss gemcitabin var fatigue, utslett og diaré. I Tarceva pluss gemcitabin-armen var både grad 3/4 utslett og diaré rapportert hos 5 % av pasientene. Mediantid før første forekomst av utslett og diaré var henholdsvis 10 dager og 15 dager. Utslett og diaré resulterte i dosereduksjon hos 2 % av pasientene, og resulterte i avbrudd i studien hos opptil 1 % av pasientene som fikk Tarceva pluss gemcitabin.

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

Følgende betegnelser brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) inkludert isolerte rapporter.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

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

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

** Kan føre til dehydrering, hypokalemi og nyresvikt.

*** Utslett inkluderer dermatitis acneiform.

Andre observasjoner

Sikkerhetsvurderingen for Tarceva er basert på data fra flere enn 1500 pasienter som fikk minst en dose med 150 mg Tarceva som monoterapi og flere enn 300 pasienter som fikk Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombinasjon med gemcitabin.

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

Svært vanlige bivirkninger fra BR 21 og PA 3 studiene er presentert i tabell 1 og 3, andre bivirkninger inkludert de fra andre studier er oppsummert i tabell 4.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Oppsummering av bivirkninger per frekvensgruppering:

Organklasse	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)
Øyesykdommer		-Keratitt-Konjunktivitt ¹	-Forandringer av øyevippene ²		- Korneale perforasjoner - Korneale sår -Uveitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		-Epistakse	Interstitiell lungesykdom (ILD) ³		
Gastrointestinale sykdommer	Diare ⁷	-Gastro-intestinal blødning ^{4,7}	-Gastro-intestinale perforasjoner ⁷		
Sykdommer i lever og galleveier	- Unormale leverfunksjons verdier ⁵			- Leversvikt ⁶	
Hud- og underhuds-sykdommer		-Alopesi -Tørr hud ¹ -Paronyki - Follikulitt -Akne/ acneiform dermatitt -Hud fissurer	-Hirsutisme -Forandringer i øyebryn -Sprø og løse negler -Milde hudreaksjoner som hyperpigmentering	- Palmar plantar erytrodys-estesi syndrom	-Stevens-Johnson syndrom/ Toksisk epidermal nekrolyse ⁷
Sykdommer i nyre og urinveier		- Nedsatt nyrefunksjon ¹	- Nefritt ¹ - Proteinuri ¹		

¹ I klinisk studie PA.3.

² Inkludert innvokste øyevipper, kraftig vekst og fortykning av øyevippene.

³ Inkludert dødsfall hos pasienter som fikk Tarceva for behandling av NSCLC eller andre avanserte solide tumorer (se pkt. 4.4). En høyere insidens er observert hos pasienter i Japan (se pkt. 4.4).

⁴ I kliniske studier har noen tilfeller vært assosiert med samtidig inntak av warfarin eller med samtidig bruk av NSAIDs (se pkt. 4.5).

⁵ Herunder økt alanin-aminotransferase [ALAT], aspartat-aminotransferase [ASAT] og bilirubin, Disse var vanligvis milde eller moderate i alvorlighetsgrad, forbigående av natur eller assosiert med levermetastaser.

⁶ Inkludert dødsfall. Medvirkende årsaker har inkludert tidligere leversykdom eller samtidig levertoksisk medisiner (se pkt. 4.4).

⁷ Inkludert dødelig utfall (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Enkelt doser av Tarceva på opptil 1000 mg erlotinib hos friske personer og opptil 1600 mg hos kreftpasienter har vært tolerert. Gjentatte doser på 200 mg to ganger daglig hos friske personer ble dårlig tolerert etter bare et par dagers administrering. Basert på data fra disse studiene kan alvorlige

bivirkninger som diaré, utslett og muligens økt aktivitet av leveraminotransaminaser oppstå når anbefalt dose overstiges.

Behandling

Dersom man har mistanke om overdosering, bør Tarceva holdes tilbake og symptomatisk behandling innledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E03

Virkningsmekanisme

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

EGFR mutasjoner kan føre til konstitutiv aktivering av anti-apoptotiske- og celledelings-signalveier. Erlotinibs potente blokkering av EGFR-medierte signaler i de EGFR muterte cellene skyldes den sterke bindingen av erlotinib til ATP-bindingsstedet i det muterte kinase området. På grunn av signalblokkering stopper celledelingen, og celledød induseres gjennom den interne apoptotiske signalveien. Tumor regresjon er observert i mus med framtvunget ekspresjon av disse aktiverende EGFR mutasjonene.

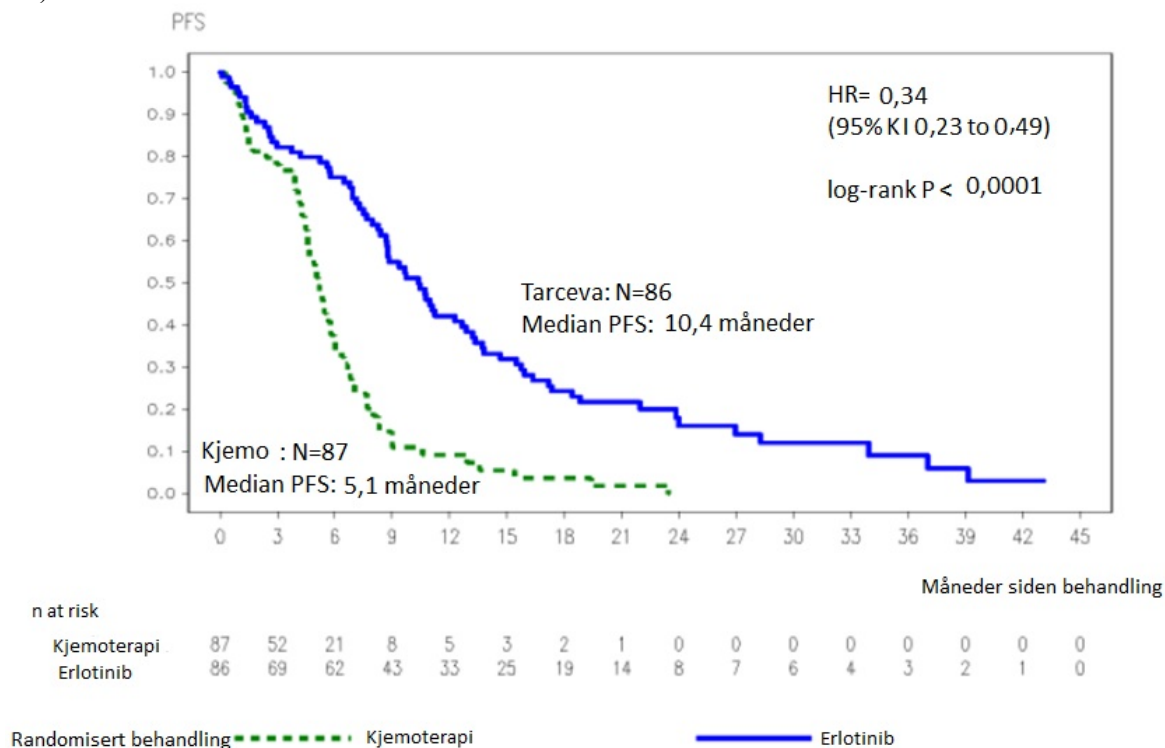
Klinisk effekt

- Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) for pasienter med aktiverende EGFR mutasjoner (Tarceva administrert som monoterapi)

Effekten av Tarceva i førstelinjebehandling av pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner i NSCLC ble vist i en fase III, randomisert åpen studie (ML20650, EURTAC). Denne studien ble utført hos kaukasiske pasienter med metastatisk eller lokalavansert NSCLC (stadium IIIB og IV) som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi eller noen annen systemisk tumorrettet behandling for sin avanserte sykdom og som har mutasjoner i tyrosinkinase området av EGFR (ekson 19 delesjon eller ekson 21 mutasjon). Pasientene var randomisert 1:1 til å få Tarceva 150 mg eller platinabasert kombinasjonskjemoterapi.

Det primære endepunktet var, utprøvervurdert PFS. Effekteresultatene er oppsummert i tabell 5.

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for utprøverbvurdert PFS i studie ML20650 (EURTAC) (april 2012 cut-off)



Tabell 5: Effekteresultater for Tarceva versus kjemoterapi i ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Kjemoterapi	Hazard ratio (95% KI)	p-verdi
Planlagt interim analyse (35 % OS modenhet) (n=153) Cut-off dato: aug 2010		n=77	n=76		
	Primært endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS, median i måneder)* Utprøverbvurdert **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Uavhengig vurdering **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Beste samlet responsrate (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Totaloverlevelse (OS) (måneder)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Eksperimentell analyse (40 % OS modenhet) (n=173) Cut-off dato: jan 2011		n=86	n=87		
	PFS (median i måneder), Utprøverbvurdert	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Beste samlet respons rate (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (måneder)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Oppdatert analyse (62% OS modenhet) (n=173) Cut-off dato: april 2012		n=86	n=87		
	PFS (median i måneder)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (måneder)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=fullstendig responsrate; PR=partiell respons

* En 58 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død er observert

** Samlet overenstemmelsesrate mellom utprøver og IRC vurdering var 70 %

*** En høy grad av overlapping er observert hvor 82 % av pasientene i kjemoterapiarmen fikk påfølgende behandling med en EGFR tyrosin kinase hemmer og alle bortsett fra 2 av disse pasientene fikk Tarceva behandling.

- Vedlikeholdsbehandling av NSCLC etter førstelinje kjemoterapi (Tarceva administrert som monoterapi)

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

I denne studien viste den totale populasjonen en fordel med hensyn til det primære endepunktet PFS (HR = 0,71 p < 0,0001) og det sekundære endepunktet OS (HR = 0,81 p = 0,0088). Den største fordel ble observert i en forhåndsdefinert eksplorativ analyse av pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner (n = 49) som viste en betydelig fordel i PFS (HR = 0,10, 95 % KI, 0,04 til 0,25; p < 0,0001) og en total overlevelses HR på 0,83 (95 % KI, 0,34 til 2,02). Sekstisju (67) % av pasientene som fikk placebo i den EGFR mutasjonpositive undergruppen mottok andrelinjebehandling eller viderelinjebehandling med EGFR-TKIs.

BO25460 (IUNO) studien ble utført med 643 pasienter med avansert NSCLC, der tumorene ikke hadde EGFR aktiverende mutasjon (ekson 19 deleksjon eller ekson 21 L858R mutasjon), og som ikke hadde opplevd sykdomsprogresjon etter fire sykluser med platinabasert kjemoterapi.

Målet med studien var å sammenligne total overlevelse av førstelinje vedlikeholdsbehandling med erlotinib versus erlotinib administrert ved sykdomsprogresjon. Studien nådde ikke sitt primære endepunkt. OS av Tarceva i førstelinje vedlikeholdsbehandling var ikke bedre enn Tarceva som andrelinjebehandling hos pasienter med tumorer uten en EGFR aktiverende mutasjon (HR = 1,02, 95 % KI, 0,85 til 1,22, p = 0,82). Det sekundære endepunktet PFS viste ingen forskjell mellom Tarceva og placebo i vedlikeholdsbehandling (HR = 0,94, 95 % KI, 0,80 til og 1,11; p = 0,48). Basert på data fra BO25460 (IUNO) studien, er Tarceva ikke anbefalt som førstelinje vedlikeholdsbehandling av pasienter uten EGFR aktiverende mutasjon.

- NSCLC behandling etter at minst ett tidligere kjemoterapiregime har feilet (Tarceva administrert som monoterapi)

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

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

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

Effekten på total overlevelse ble undersøkt hos forskjellige subgrupper av pasienter. Effekten av Tarceva på total overlevelse var tilsvarende hos pasienter som i utgangspunktet hadde funksjonstatus (ECOG) på 2-3 (HR=0,77, 95 % KI 0,6–1,0) eller 0-1 (HR=0,73, 95 % KI 0,6–0,9), menn (HR=0,76, 95 % KI 0,6-0,9) eller kvinner (HR=0,80, 95 % KI 0,6-1,1), pasienter < 65 år (HR=0,75, 95 % KI 0,6-0,9) eller eldre (HR 0,79, 95 % KI 0,6-1,0), pasienter behandlet med ett tidligere regime (HR=0,76, 95 % KI 0,6-1,0) eller flere regimer (HR=0,75, 95 % KI 0,6-1,0), kaukasiere (HR=0,79, 95 % KI 0,6-1,0) eller asiater (HR=0,61, 95 % KI 0,4-1,0), pasienter med adenocarcinom (HR=0,71, 95 % KI 0,6-0,9) eller plateepitelkreft (HR=0,67, 95 % KI 0,5-0,9), men ikke hos pasienter med andre histologier (HR 1,04, 95 % KI 0,7-1,5), pasienter med sykdomsstadium 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,92, 95 % KI 0,7-1,2) eller sykdomsstadium < 4 ved diagnosetidspunkt (HR=0,65, 95 % KI 0,5-0,8). Pasienter som aldri hadde røykt hadde mye bedre nytte av erlotinib (overlevelse HR=0,42, 95 % KI 0,28-0,64) sammenlignet med røykere eller tidligere røykere (HR=0,87, 95 % KI 0,71-1,05).

Hos de 45 % av pasientene med kjent EGFR-ekspresjonsstatus, var hasard ratio 0,68 (95 % KI 0,49-0,94) for pasienter med EGFR-positive tumorer og 0,93 (95 % KI 0,63-1,36) for pasienter med EGFR-negative tumorer (definert ved IHC ved bruk av EGFR pharmDx kit og definisjon av EGFR-negative som mindre enn 10 % tumorcelle-farging). Hos de resterende 55 % av pasientene med ukjent EGFR-ekspresjonsstatus, var hasard ratio 0,77 (95 % KI 0,61-0,98).

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

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

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

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

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

- Kreft i bukspyttkjertelen (Tarceva administrert sammen med gemcitabin i studie PA.3)

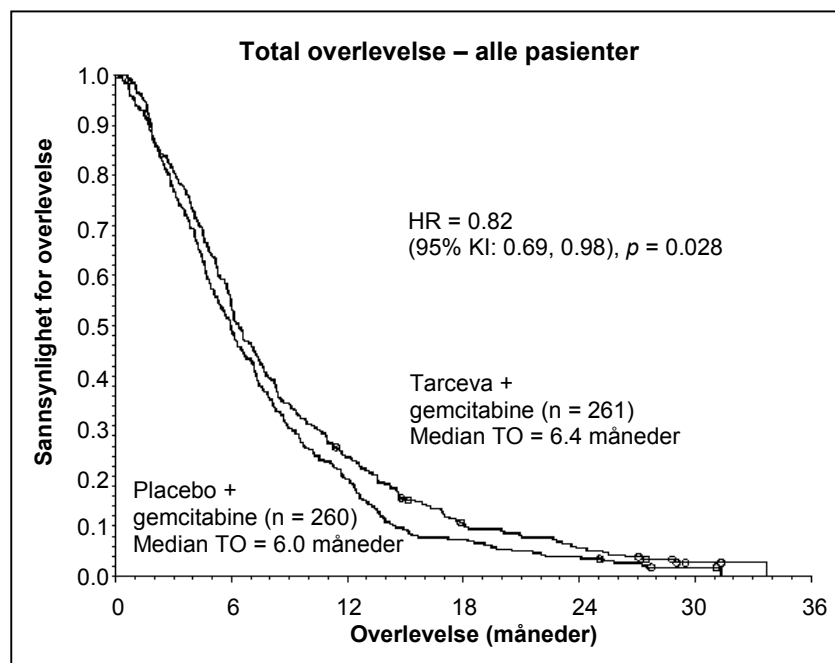
Effekt og sikkerhet for Tarceva i kombinasjon med gemcitabin som førstelinjebehandling ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med pasienter med lokalavansert, ikke-operabel eller metastatisk kreft i bukspyttkjertelen. Pasientene ble randomisert til å få Tarceva eller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

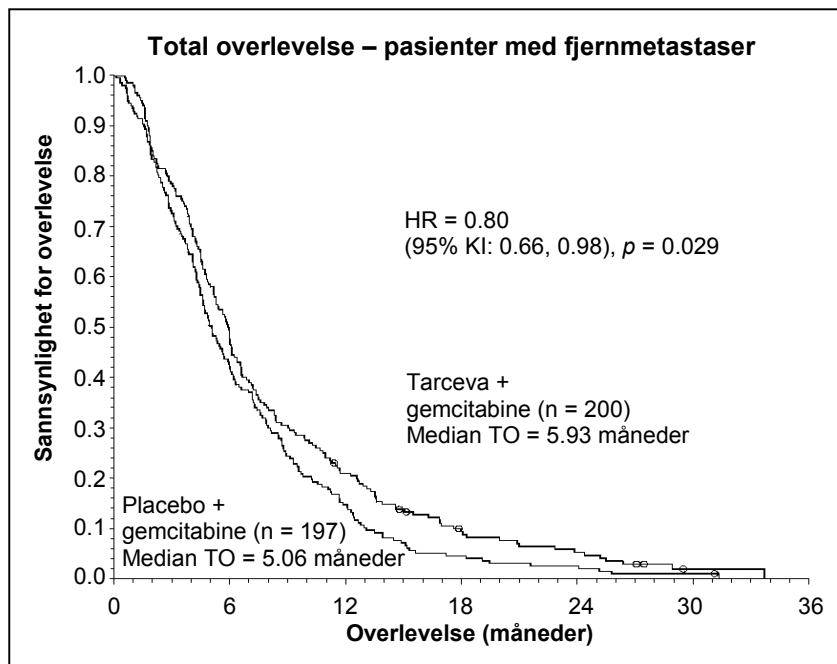
Demografi og sykdomskarakteristikker for pasientene ved baseline var like i de to behandlingsgruppene, 100 mg Tarceva pluss gemcitabin eller placebo pluss gemcitabin, med unntak av en noe større andel kvinner i erlotinib/gemcitabin armen sammenlignet med placebo/gemcitabin-armen

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

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

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





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

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

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tarceva for alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for indikasjonene ikke-småcellet lungekreft og kreft i bukspyttkjertelen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Erlotinib har et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 232 l og distribueres inn i tumorvev hos mennesker. I en studie der 4 pasienter (3 med ikke-småcellet lungekreft [NSCLC] og 1 med larynxkreft) daglig fikk 150 mg Tarceva peroralt, viste prøver tatt ved kirurgisk fjerning på dag ni av behandlingen, tumorkonsentrasjoner av erlotinib på gjennomsnittlig 1185 ng/g vev. Dette tilsvarer et totalt gjennomsnitt på 63 % (fra 5 til 161 %) av observerte høyeste plasmakonsentrasjoner ved steady-state. De primære aktive metabolittene var til stede i tumor i konsentrasjoner på gjennomsnittlig 160 ng/g vev. Dette korresponderte med et totalt gjennomsnitt på 113 % (fra 88 til 130 %) av observert høyeste plasmakonsentrasjoner ved steady-state. Plasma-protein-binding er ca. 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1-surt-glykoprotein (AAG).

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

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

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

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

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

Det ble utført en annen farmakokinetisk populasjonsanalyse som omfatter erlotinib data fra 204 pasienter med kreft i bukspyttkjertelen som fikk erlotinib pluss gemcitabin. Denne analysen viste at kovarianter som påvirker erlotinib clearance hos pasienter i studien av bukspyttkjertelkreft var lik de som ble sett i den foregående monoterapi farmakokinetikk analysen. Ingen nye kovarianteffekter ble identifisert. Samtidig administrasjon av gemcitabin hadde ingen effekt på erlotinib plasma clearance.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke gjort spesielle studier hos barn.

Eldre

Det er ikke gjort spesielle studier hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Erlotinib testet negativt i konvensjonelle gentoksisitetsstudier. Karsinogenitetsstudier over to år, med erlotinib i rotter og mus, var negative opp til doser som er høyere enn terapeutiske doser hos mennesker (opp til henholdsvis det dobbelte og ti-dobbelte basert på C_{max} og/eller AUC).

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Natriumstivelseglykolat type A

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat (E470 b)

Tablettovertrekk

Hydroksypropylcellulose (E463)

Titandioksid (E171)

Makrogol

Hypromellose (E464)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC blisterpakning med 30 tabletter forseglet i aluminiumsfolie.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse 19. september 2005

Dato for siste fornyelse: 2. juli 2010

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR).**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering er publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal i hvert medlemsland hvor Tarceva er markedsført og hvor opplæringsmaterieil er godkjent for distribusjon av nasjonal myndighet, forsikre seg om at alt helsepersonell som forventes å forskrive Tarceva har tilgang til/er utstyrt med opplæringsmaterieil for helsepersonell som inneholder følgende hovedelementer:

- informasjon om forekomst og risikofaktorer for interstitieil lungesykdom (ILD)-liknende hendelser hos pasienter som behandles med Tarceva,
- detaljer om hvordan håndtere risikoen for ILD.

MT-innehaver skal bli enig med relevant nasjonal myndighet i medlemslandet om innholdet og formatet på opplæringsmaterieilet og en kommunikasjonsplan.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter
erlotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tarceva 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmdrasjerte tabletter
erlotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tabletter
erlotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tarceva 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 100 mg filmdrasjerte tablett
erlotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tabletter
erlotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tarceva 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tarceva 150 mg filmdrasjerte tablett
erlotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tarceva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tarceva
3. Hvordan du bruker Tarceva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tarceva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tarceva er og hva det brukes mot

Tarceva inneholder virkestoffet erlotinib. Tarceva er et legemiddel som brukes til å behandle kreft. Det virker ved å hindre aktiviteten av et protein som kalles epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR). Dette proteinet er involvert i vekst og spredning av kreftceller.

Tarceva skal brukes av voksne. Legemidlet kan forskrives til deg hvis du har ikke-småcellet lungekreft i et fremskredent stadium. Det kan forskrives som innledende behandling, eller som behandling dersom sykdommen din er uforandret etter første cellegiftbehandling og dine kreftceller har spesielle EGFR mutasjoner (forandringer). Det kan også forskrives hvis tidligere cellegiftbehandling ikke har hjulpet i å stanse sykdommen din.

Legemidlet kan også forskrives til deg sammen med annen behandling kalt gemcitabin, hvis du har kreft i bukspyttkjertelen som har spredd seg til andre deler av kroppen (metastatisk stadium).

2. Hva du må vite før du bruker Tarceva

Bruk ikke Tarceva:

- dersom du er allergisk overfor erlotinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

- dersom du bruker andre legemidler som kan øke eller redusere mengden erlotinib i blodet ditt eller påvirke effekten (f.eks. soppmidler som ketokonazol, proteasehemmere, erytromycin, klaritromycin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, rifampicin, ciprofloksacin, omeprazol, ranitidin, johannesurt eller proteasomhemmere), snakk med legen din. Enkelte ganger kan disse legemidlene redusere effekten eller øke bivirkningene av Tarceva, og det kan da bli nødvendig for legen å endre behandlingen. Det kan bli nødvendig for legen å unngå behandling med noen av disse legemidlene samtidig som du får Tarceva.

- dersom du bruker blodfortynnende midler (legemidler som forebygger blodpropp og blodkoagulering, f. eks. warfarin). Tarceva kan øke blødningstendensen. Snakk med legen din, legen vil bli nødt til å følge deg meget nøye med noen blodprøver.
- dersom du tar statiner (legemidler som senker kolesterolet i blodet), kan Tarceva øke risikoen for statinutløste muskelproblemer, som i sjeldne tilfeller kan føre til alvorlige muskelnedbrytning (rabdomyolyse) resulterende i nyresvikt, snakk med legen din.
- dersom du bruker kontaktlinser og/eller tidligere har hatt øyeproblemer som svært tørre øyne, betennelse i den fremre delen av øyet (hornhinnen) eller sår i den fremre delen av øyet, så fortell det til legen din.

Se også under ”Andre legemidler og Tarceva”.

Fortell legen:

- dersom du plutselig får vanskeligheter med å puste i forbindelse med hoste eller feber. Det kan da bli nødvendig for legen å behandle deg med andre legemidler eller avbryte behandlingen med Tarceva
- dersom du får diaré. Det kan da bli nødvendig for legen å behandle deg med et legemiddel mot diaré (f.eks. loperamid)
- umiddelbart dersom du har alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, nedsatt appetitt, eller oppkast. Det kan da bli nødvendig for legen å avbryte behandlingen med Tarceva og legge deg inn for behandling på sykehus.
- dersom du har sterke magesmerter, kraftig flassende hud eller blemmer. Legen din kan velge å ta en pause i behandlingen eller avbryte den.
- dersom du utvikler akutt eller forverret rødhet og smerte i øyet, økt tåreflom, uklart syn og/eller følsomhet for lys, så fortell det straks til lege eller sykepleier, fordi du kan trenge rask behandling (se ”Mulige bivirkninger”).
- dersom du også tar statiner og opplever uforklarlige muskelsmerter, ømhet, svakhet eller kramper. Legen din kan velge å ta en pause i behandlingen din eller avbryte den.

Se også punkt 4 ”Mulige bivirkninger”.

Lever- eller nyresykdommer

Det er ikke kjent om Tarceva virker annerledes dersom lever eller nyrer ikke fungerer normalt. Behandling med dette legemidlet anbefales ikke hvis du har en alvorlig leversykdom eller alvorlig nyresykdom.

Glukuronideringsforstyrrelse som Gilberts syndrom.

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

Røyking

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Tarceva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Inntak av Tarceva sammen med mat og drikke

Du må ikke ta Tarceva sammen med mat. Se også avsnitt 3 “Hvordan du bruker Tarceva”.

Graviditet og amming

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

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

Unngå amming mens du får behandling med Tarceva.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Tarceva er ikke undersøkt i forhold til påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men det er svært lite sannsynlig at behandlingen vil påvirke dette.

Tarceva inneholder laktose

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du snakke med legen din før du tar Tarceva.

3. Hvordan du bruker Tarceva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du ikke er sikker.

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

Vanlig dose er én tablett Tarceva 150 mg daglig hvis du har ikke-småcellet lungekreft.

Vanlig dose er én tablett Tarceva 100 mg daglig hvis du har metastatisk kreft i bukspyttkjertelen. Tarceva gis sammen med gemcitabin.

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

Dersom du tar for mye av Tarceva

Kontakt legen din eller apoteket øyeblikkelig.

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

Dersom du har glemt å ta Tarceva

Hvis du glemmer én eller flere doser Tarceva, må du kontakte legen eller apoteket så snart som mulig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Tarceva

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

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

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

- Diare og oppkast (svært vanlig: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter). Vedvarende og alvorlig diaré kan gi lavt kaliuminnhold i blodet og nedsatt nyrefunksjon, spesielt hvis du får annen kjemoterapibehandling samtidig. Hvis du opplever at du får alvorlig eller vedvarende diaré skal du **umiddelbart kontakte legen din** da det kan være nødvendig å legge deg inn for behandling på sykehus.
- Øyeirritasjon på grunn av øyekatarr (konjunktivitt/keratokonjunktivitt), (svært vanlig: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter), og hornhinnebetennelse (keratitt) (vanlig: kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter).
- En form for lungeirritasjon som kalles interstitiell lungesykdom (mindre vanlig hos europeiske pasienter; vanlig hos japanske pasienter: kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter i Europa og hos inntil 1 av 10 i Japan). Denne sykdommen kan også ha sammenheng med den naturlige utviklingen av sykdommen din, og kan i noen tilfeller være dødelig. Hvis du utvikler symptomer som plutselig pustebesvær i sammenheng med hoste eller feber, må du kontakte legen din straks, for det kan være et tegn på denne sykdommen. Det kan da hende at legen avslutter din Tarceva-behandling for godt.
- Hull i mage-tarmkanalen (gastrointestinale perforasjoner har blitt observert (mindre vanlig: kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter). Kontakt legen din dersom du får kraftige magesmerter. Informer også legen din dersom du har hatt magesår eller divertikulær sykdom (utposning på tarmen), da dette kan øke risikoen for gastrointestinale perforasjoner.
- I sjeldne tilfeller er leversvikt observert (sjelden: kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter). Hvis blodprøvene dine antyder alvorlige endringer i leverfunksjonen, kan legen din behøve å avbryte behandlingen.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter):

- Utslett kan oppstå eller forverres på hudområder som er utsatt for sol. Hvis du er i solen, anbefales beskyttende klær og/eller bruk av solfaktor (f.eks. mineral-holdig solkrem).
- Infeksjon
- Nedsatt appetitt, vekttap
- Depresjon
- Hodepine, endret følelse i huden eller nummenhet i ben og armer
- Pustevansker, hoste
- Kvalme
- Irritasjon i munnen
- Magesmerter, dårlig fordøyelse, luft i magen
- Unormale leververdier i blodprøver
- Kløe, tørr hud og hårtap
- Kronisk tretthet, feber, stivhet

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):

- Neseblødning
- Blødninger fra mage eller tarm
- Betennelsesreaksjoner rundt fingernegler
- Infeksjon i hårsekkene
- Kviser (akne)
- Sprukket hud (hud fissur)

- Nedsatt nyrefunksjon (dersom legemidlet gis utenfor godkjente indikasjoner sammen med kjemoterapi)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- Forandringer på øyevipper
- Økt hårvekst på kropp og i ansikt med fordelingsmønster som hos menn
- Forandringer på øyebryn
- Sprø og løse negler

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter)

- Røde og smertefulle håndflater og fotsåler (hånd-fot syndrom)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 pasienter):

- Tilfeller av sår på eller hull i hornhinnen
- Kraftig flassende hud eller hud med blemmer (tyder på Stevens-Johnson syndrom).
- Betennelse i den fargede delen av øyet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tarceva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og på esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tarceva

- **Virkestoff er** erlotinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg, 100 mg eller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid) avhengig av styrke.
- **Andre innholdsstoffer er:**
Tablettkjernen: laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat type A, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (se også avsnitt 2 for laktosemonohydrat).
Tablettovertrekket: hypromellose, hydroksypropylcellulose, titandioksid, makrogol.

Hvordan Tarceva ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Tarceva 150 mg finnes tilgjengelig som en hvit til gulhvitt, rund, filmdrasjert tablett med "T150" gravert på den ene siden, i pakninger med 30 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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