

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur

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

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 27,43 mg af laktósa einhýdrati.

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 69,21 mg af laktósa einhýdrati.

Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 103,82 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar töflur og er 'T 25' merkt á aðra hliðina.

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar töflur og er 'T 100' merkt á aðra hliðina.

Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar töflur og er 'T 150' merkt á aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Tarceva er ætlað sem fyrsta meðferðarval hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, staðbundið eða með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, með virkjandi stökkbreytingum í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka (EGFR).

Tarceva er einnig ætlað til viðhaldsmeðferðar sem skipt er yfir í hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, staðbundið eða með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, með virkjandi

stökkbreytingum í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka og stöðugan sjúkdóm eftir meðferð með krabbameinslyfjum sem voru fyrsta val.

Tarceva er einnig ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, eftir að a.m.k. ein krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist. Hjá sjúklingum með æxli án virkjandi stökkbreytinga í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka er Tarceva ætlað til meðferðar þegar önnur meðferðarræði eru ekki talin henta.

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

Enginn ávinningur hvað varðar lifun eða önnur klínískt mikilvæg áhrif meðferðarinnar hafa komið fram hjá sjúklingum með æxli sem eru neikvæð með tilliti til EGFR samkvæmt mótefnalitun (immunohistochemistry)(sjá kafla 5.1).

Krabbamein í brisi

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

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Sjúklingar með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Áður en meðferð með Tarceva er hafin hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, annaðhvort sem fyrsta meðferð eða sem viðhaldsmeðferð sem skipt er yfir í eftir fyrri meðferð, skal framkvæma próf á stökkbreytingum í EGFR.

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

Sjúklingar með krabbamein í brisi

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

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

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

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

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

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun erlótíníbs hjá sjúklingum undir 18 ára aldri. Notkun Tarceva hjá börnum er ekki ráðlögð.

Reykingafólk

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

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir erlótíníbi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mat á stökkbreytingum í EGFR

Þegar íhugað er að nota Tarceva sem fyrstu meðferð eða viðhaldsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, er mikilvægt að ákvarða hvort stökkbreytingar séu í EGFR hjá sjúklingnum.

Nota á gildaðar, traustar, áreiðanlegar og næmar prófunaraðferðir, með fyrirfram skilgreindum mörkum þess hvaða niðurstöður teljast jákvæðar, sem sýnt hefur verið fram á að dugi til að ákvarða stökkbreytingar í EGFR, annaðhvort í DNA sem unnið er úr sýni úr æxlisvef eða fríu DNA í blóðrásinni (circulating free DNA, cfDNA), sem unnið er úr blóðsýni (plasma), samkvæmt venjulegu verklagi.

Ef notað er próf sem byggir á cfDNA í plasma og niðurstöður eru neikvæðar hvað varðar virkjandi stökkbreytingar á að gera próf á DNA úr vef ef kostur er, þar sem próf sem byggir á DNA úr plasma getur gefið falskar neikvæðar niðurstöður.

Reykingafólk

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

Millivefslungnasjúkdómur

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um tilfelli sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (ILD, interstitial lung disease), þar með talin dauðsföll, hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC, non-small cell lung cancer), krabbameini í brisi eða öðrum langt gengnum æxlum. Í lykirlrannsókninni BR.21 á NSCLC var tíðni millivefslungnasjúkdóms (0,8%) sú sama bæði hjá lyfleysu- og Tarceva hóp. Í safngreiningu (meta-analysis) á slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (rannsóknir á stigi I og rannsóknir á stigi II þar sem allir fengu sömu meðferð voru undanskildar, vegna þess að í þeim var enginn samanburðarhópur) var tíðni tilfella sem líktust millivefslungnasjúkdómi 0,9% hjá sjúklingum sem fengu Tarceva en 0,4% hjá sjúklingum í samanburðarhópum. Í rannsókninni á krabbameini í brisi þar sem einnig var gefið gemcítabín var tíðni tilfella sem líktust millivefslungnasjúkdómi 2,5% hjá hópnum sem fékk Tarceva ásamt gemcítabíni á móti 0,4% hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt gemcítabíni. Sjúkdómsgreiningar sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum þar sem grunur lék á

aukaverkunum sem líktust millivefslungnasjúkdómi tóku til lungnabólgu, geislalungnabólgu, ofnæmislungnabólgu, millivefslungnabólgu, millivefslungnasjúkdóms, djúpkvefsstíflu (obliterative bronchiolitis), bandvefsmýndunar í lungum (pulmonary fibrosis), andnaðarheilkennis (ARDS, acute respiratory distress syndrome), lungnablöðrubólgu og lungnaíferðar. Einkenni fóru að koma í ljós frá nokkrum dögum upp í nokkra mánuði eftir að Tarceva meðferð hófst. Truflandi eða samverkandi þættir svo sem samhliða eða fyrri krabbameinslyfjameðferð, fyrri geislameðferð, undirliggjandi sjúkdómur í lungum, lungnasjúkdómur með meinvörpum eða lungnasýkingar voru algengir. Hærrí tíðni millivefslungnasjúkdóms (u.þ.b. 5% með 1,5% dánartíðni) hefur sést hjá sjúklingum í rannsóknum sem gerðar hafa verið í Japan.

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

Niðurgangur, vökvatap, röskun á blóðsöltum og nýrnabilun

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

Lifrabólga, lifrabilun

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

Rof á meltingarvegi

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

Húðkvillar með bólum og flögnun húðar

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

Augnkvillar

Sjúklingum með einkenni sem benda til hornhimnubólgu eins og versnun á bólgu í auga, táraseytingu, ljósnæmi, þokusýn, verk í auga og/eða roða skal vísað tafarlaust til augnlæknis. Ef sárahornhimnubólga er staðfest sem sjúkdómsgreining, skal gera hlé á meðferð eða hætta meðferð með Tarceva. Ef sjúkdómsgreiningin er hornhimnubólga skal fara fram vandlegt mat á ávinningi og áhættu á áframhaldandi meðferð. Tarceva skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um hornhimnubólgu, sárahornhimnubólgu eða mjög mikinn augnþurrk. Notkun augnlinsa er einnig áhættuþáttur fyrir hornhimnubólgu og sár á hornhimnu. Örsjaldan hefur verið tilkynnt um rof eða sár á hornhimnu meðan á notkun Tarceva stóð (sjá kafla 4.8).

Milliverkanir við önnur lyf

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

Aðrar milliverkanir

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

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Erlótíníð og önnur CYP-hvarfefni

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

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

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

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

Erlótíníð umbrotnar í lifur fyrir tilstilli lifrarcytókróma hjá mönnum, einkum CYP3A4 og í minna mæli CYP1A2. Umbrot utan lifrar fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum, CYP1A1 í lungum og CYP1B1 í

æxlisvef leggja einnig hugsanlega sitt af mörkum til úthreinsunar erlótíníbs með umbrotum. Hugsanlegar milliverkanir geta átt sér stað við virk efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma eða eru hemlar eða örvar á þau.

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

Öflugir örvar CYP3A4 virkni auka umbrot erlótíníbs og draga marktækt úr þéttni erlótíníbs í plasma. Í klínískri rannsókn olli samhliða gjöf erlótíníbs með rífampicíní (600 mg til inntöku einu sinni á dag í 7 daga), sem er öflugur CYP3A4 örvi, 69% lækkun á miðgildi AUC fyrir erlótíníb. Samhliða gjöf rífampicíns og eins 450 mg skammts af Tarceva olli því að meðal AUC fyrir erlótíníb var 57,5% af því sem það er eftir einn 150 mg skammt af Tarceva án rífampicíní meðferðar. Því á að forðast samhliða gjöf Tarceva og CYP3A4 örva. Ef sjúklingar þurfa á samhliða meðferð með Tarceva og öflugum CYP3A4 örva eins og rífampicíní að halda, á að íhuga að auka skammtinn í 300 mg undir góðu eftirliti með öryggi (að meðtalinni nýrna- og lifrarstarfsemi og blóðsöltum) og ef það þolist vel lengur en í 2 vikur má íhuga frekari aukningu í 450 mg undir góðu eftirliti með öryggi. Einnig getur dregið úr áhrifum með öðrum örvum, t.d. fenýtóíní, karbamazepíní, barbítúrötum eða Jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*). Gæta skal varúðar þegar þessi virku efni eru gefin ásamt erlótíníbi. Íhuga á aðra meðferðarkosti án öflugrar CYP3A4-örvandi virkni þar sem því verður við komið.

Erlótíníb og segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður

Milliverkanir við segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður, þ.m.t. warfarín, sem leiddu til hækkunar á INR (International Normalized Ratio) og blæðinga, sem stundum leiddu til dauða, hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem fengu Tarceva. Fylgjast á reglulega með sjúklingum sem taka segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður varðandi hvers kyns breytingar á prótrombín tíma eða INR.

Erlótíníb og statín

Samtímis notkun Tarceva og statína getur aukið hættu á vöðvakvillum af völdum statína, þ.m.t. rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis), sem sást í mjög sjaldgæfum tilfellum.

Erlótíníb og reykingar

Niðurstöður úr lyfjahvarfa milliverkanarannsókn sýndu fram á 2,8 falda minnkun á AUC_{inf} , 1,5 falda minnkun á C_{max} og 9 falda minnkun á plasmáþéttni 24 klst. eftir gjöf á Tarceva hjá reykingafólki samanborið við þá sem ekki reykja (sjá kafla 5.2). Því á að hvetja sjúklinga sem enn reykja til að hætta því eins fljótt og mögulegt er áður en meðferð með Tarceva er hafin, þar sem plasmáþéttni erlótíníbs getur að öðrum kosti lækkað. Klínísk áhrif vegna minnkaðrar plasmáþéttni hafa ekki verið formlega metin en eru talin líkleg til að vera klínískt mikilvæg.

Erlótíníb og P-glykóprótein hemlar

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

Erlótíníb og lyf sem breyta sýrustigi

Erlótíníb hefur minni leysni við sýrustig yfir 5. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegar geta breytt leysni erlótíníbs og þannig aðgengi þess. Þegar erlótíníb var gefið samhliða ómeprazóli, sem er prótónpumpuhemill, minnkaði það flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] fyrir erlótíníb um 46% og hámarksþéttni (C_{max}) þess um 61%. Engin breyting varð á T_{max} eða helmingunartíma. Samhliða gjöf Tarceva og 300 mg af ranítidíní sem er H₂ viðtakablokki, lækkaði flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] um 33% og hámarksþéttni [C_{max}] um 54% fyrir erlótíníb. Aukning á skammti Tarceva þegar það er gefið með slíkum lyfjum er ekki líkleg til að bæta upp þessa minnkun á aðgengi. Hinsvegar þegar Tarceva var gefið á mismunandi tímum, 2 klukkustundum fyrir eða 10

klukkustundum eftir ranitídín 150 mg tvisvar á dag, lækkuðu flatarmál undir blóðþéttiferli [AUC] einungis um 15% og hámarksþéttni [C_{max}] einungis um 17% fyrir erlótíníð. Áhrif sýrubindandi lyfja á frásog erlótíníðs hefur ekki verið rannsakað, en frásog getur verið skert sem getur leitt til lægri þéttni í plasma. Í stuttu máli á því að forðast að gefa erlótíníð með prótónpumpuhemlum. Ef notkun sýrubindandi lyfja er talin nauðsynleg meðan á meðferð með Tarceva stendur, á að taka þau að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 2 klst. eftir daglegan skammt af Tarceva. Ef notkun ranitídíns kemur til álita, á að nota það á mismunandi tímum, þ.e. taka verður Tarceva a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir skammt af ranitídíni.

Erlótíníð og gemcitabín

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

Erlótíníð og carbóplatín/paklítaxel

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

Erlótíníð og capecítabín

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

Erlótíníð og próteasóm hemlar

Vegna verkunarháttar þeirra má búast við því að próteasóm hemlar, þ.m.t. bortezomib, hafi áhrif á verkun EGFR hemla, þ.m.t. erlótíníðs. Takmörkuð klínísk gögn og forklínískar niðurstöður sem sýna að EGFR er brotið niður af próteasómum styðja slík áhrif.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn um notkun erlótíníðs hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt nein merki um vansköpunaráhrif eða óeðlilega fæðingu. Hins vegar er ekki hægt að útiloka skaðleg áhrif á meðgöngu þar sem tilraunir með rottur og kanínur hafa sýnt aukna tíðni fósturdauda (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja þarf konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær taka Tarceva. Nota á örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 vikur hið minnsta eftir að meðferð lýkur. Einungis á að halda meðferð áfram hjá þunguðum konum ef hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en áhættan fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt nein merki um skerta frjósemi. Hins vegar er ekki hægt að útiloka skaðleg áhrif á frjósemi þar sem dýratilraunir hafa sýnt áhrif á þætti sem tengjast æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

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

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

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

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

Aukaverkanir eru flokkaðar í eftirtalda tíðniflokka: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), þ.m.t. einstök tilfelli.

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Mjög algengar aukaverkanir í rannsókn BR.21

NCI-CTC stig	Tarceva N=485			Lyfleysa N=242		
	Öll stig	3	4	Öll stig	3	4
MedDRA flokkur	%	%	%	%	%	%
Heildarfjöldi sjúklinga með einhverja aukaverkun	99	40	22	96	36	22
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i> Sýking*	24	4	0	15	2	0
<i>Efnaskipti og næring</i> Lystarleysi	52	8	1	38	5	<1
<i>Augu</i> Glæru- og tárupurrkur (Keratoconjunctivitis sicca)	12	0	0	3	0	0
Tárubólga	12	<1	0	2	<1	0
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i> Andnauð	41	17	11	35	15	11
Hósti	33	4	0	29	2	0
<i>Meltingarferi</i> Niðurgangur**	54	6	<1	18	<1	0
Ógleði	33	3	0	24	2	0
Uppköst	23	2	<1	19	2	0
Munnbólga	17	<1	0	3	0	0
Kviðverkir	11	2	<1	7	1	<1
<i>Húð og undirhúð</i> Útbrot***	75	8	<1	17	0	0
Klái	13	<1	0	5	0	0
Húðpurrkur	12	0	0	4	0	0
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> Þreyta	52	14	4	45	16	4

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

** Getur valdið vessapurrð, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrot heyrði þrymlabólguhúðbólga.

Í tveimur öðrum tvíblindum, slembiröðuðum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu, BO18192 (SATURN) og BO25460 (IUNO), var Tarceva gefið sem fyrsta val í viðhaldsmeðferð. Í þessum rannsóknum tóku þátt 1532 sjúklingar með langt gengið lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð, versnandi eða með meinvörpum, eftir hefðbundna krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum sem fyrsta val. Ekki komu fram ný merki varðandi öryggi.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í rannsóknunum BO18192 og BO25460 voru útbrot og niðurgangur (sjá töflu 2). Ekki varð vart við útbrot eða niðurgang af gráðu 4 í þessum rannsóknum. Í BO18192-rannsókninni þurfti 1% sjúklinga að hætta að nota Tarceva vegna útbrot og <1% vegna niðurgangs, en í BO25460-rannsókninni þurfti enginn sjúklingur að hætta að nota lyfið vegna útbrot eða niðurgangs. Í BO18192-rannsókninni þurfti að breyta skömmtun (gera hlé á meðferð eða minnka skammta) hjá 8,3% sjúklinga vegna útbrot og hjá 3% sjúklinga vegna niðurgangs, en í BO25460-rannsókninni þurfti að breyta skömmtun hjá 5,6% sjúklinga vegna útbrot og hjá 2,8% sjúklinga vegna niðurgangs.

Tafla 2: Algengustu aukaverkanir í rannsóknunum BO18192 (SATURN) og BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n=433	Lyfleysa n=445	Tarceva n=322	Lyfleysa n=319
	%	%	%	%
Útbrot, öll stig	49,2	5,8	39,4	10,0
3. stigs	6,0	0	5,0	1,6
Niðurgangur, öll stig	20,3	4,5	24,2	4,4
3. stigs	1,8	0	2,5	0,3

*Þýði sem öryggisgreining var gerð á

Í opinni, slembiraðaðri III. stigs rannsókn, ML20650, sem gerð var á 154 sjúklingum, var öryggi Tarceva sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð og með virkjandi stökkbreytingar í EGFR metið hjá 75 sjúklingum; ekki komu fram nein ný merki varðandi öryggi hjá þessum sjúklingum.

Algengustu aukaverkanir sem sáust hjá sjúklingum sem fengu Tarceva í ML20650 rannsókninni voru útbrot og niðurgangur (80% og 57%, hvort um sig, af hvaða gráðu sem var), flestar voru af gráðu 1/2 hvað varðar alvarleika og viðráðanlegar án þess að gripið væri inn í. Útbrot og niðurgangur af gráðu 3 komu fram hjá 9% og 4% sjúklinga, hvor aukaverkun um sig. Ekki varð vart við útbrot eða niðurgang af gráðu 4. Bæði útbrot og niðurgangur leiddu til þess að hætta varð að nota Tarceva hjá 1% sjúklinga. Þörf var á skammtabreytingum (meðferðarofi eða skammtaminnkun) hjá 11% sjúklinga með útbrot og 7% sjúklinga með niðurgang.

Krabbamein í brisi (Tarceva gefið samhliða gemcítabíni)

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

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

Aukaverkanir eru flokkaðar í eftirtalda tíðniflokka: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), þ.m.t. einstök tilfelli.

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

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

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

** Getur valdið vessapurrd, kalíumbresti og nýrnabilun.

*** Til útbrotu heyrði þrymlabóluluhúðbólga.

Aðrar athuganir

Öryggismat á Tarceva byggist á upplýsingum frá fleiri en 1500 sjúklingum sem fengu a.m.k. einn 150 mg skammt af Tarceva einlyfja meðferð og fleiri en 300 sjúklingum sem fengu Tarceva 100 eða 150 mg ásamt gemcítabíni.

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

Mjög algengar aukaverkanir úr rannsóknnum BR 21 og PA 3 koma fram í töflum 1 og 3. Yfirlit yfir aðrar aukaverkanir, þ.m.t. úr öðrum rannsóknnum, er í töflu 4.

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Yfirlit yfir aukaverkanir eftir tíðniflokkum:

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)
Augu		-Hornhimnu-bólga -Tárubólga ¹	-Breytingar á augnhárum ²		-Götun á hornhimnu -Sár á hornhimnu -Æðahjúpsbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		-Blóðnasir	Millivefslungna sjúkdómur (ILD) ³		
Meltingarfæri	-Niðurgangur ⁷	-Blæðing frá meltingarvegi ^{4,7}	-Götun á meltingarvegi ⁷		
Lifur og gall	-Oeðlileg lifrargildi ⁵			-Lifrabilun ⁶	
Húð og undirhúð		-Hárlos -Húðþurrkur ¹ -Naglgerðisbólga -Hársekksbólga -Þrymlabólur/ Húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform) - Sprungur í húð	-Ofvöxtur hárs -Breytingar á augabrúnum -Stökkar neglur og naglalos -Væg húðviðbrögð svo sem oflitun húðar	-Handa-fóta heilkenni (palmar plantar erythrodysesthesia syndrom)	-Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) ⁷
Nýru og þvægfæri		-Nýrnabilun ¹	-Nýrnabólga ¹ -Próteinmiga ¹		

¹ Í klínísku rannsókninni PA.3.

² Þar með talin inngroin augnhár, aukinn vöxtur augnhára og þykknun augnhára.

³ Þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fá Tarceva til meðferðar á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða öðrum langt gengnum krabbameinsæxlum (sjá kafla 4.4). Hærrí tíðni hefur sést hjá sjúklingum í Japan (sjá kafla 4.4).

⁴ Í klínísku rannsóknum hafa sum tilfelli verið tengd samhliða gjöf warfaríns og sum tengd samhliða gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja sem ekki eru sterar (NSAID) (sjá kafla 4.5).

⁵ Þar með talin hækkun á alanín amínótransferasa [ALAT], aspartat amínótransferasa [ASAT] og bilirúbíni. Þessi einkenni voru mjög algeng í klínísku rannsókninni PA.3 og algeng í klínísku rannsókninni BR.21. Tilfelli voru einkum væg eða miðlungi alvarleg, gengu fljótt yfir og tengdust meinvörpum í lifur.

⁶ Þar með talin dauðsföll. Meðal þátta sem höfðu áhrif voru undirliggjandi lifrarsjúkdómar eða samhliða gjöf lyfja sem höfðu eitiráhrif á lifur (sjá kafla 4.4).

⁷ Þar með talin dauðsföll (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

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

Meðferð

Við grun um ofskömmun, á að gera hlé á meðferð með Tarceva og hefja meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasahemill, ATC flokkur: L01XE03

Verkunarháttur

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

Stökkbreytingar í EGFR geta leitt til grundvallar virkunar boðferla sem vinna gegn stýrðum frumudauða (anti-apoptotic) og örva frumskiptingu. Mikil virkni erlótíníbs við að hindra boðmiðlun af völdum EGFR í æxlum með slíkar stökkbreytingar í EGFR er talin stafa af sterkri bindingu erlótíníbs við ATP-bindiset í stökkbreyttum kínasahluta EGFR. Vegna þess að frekari boðmiðlun eftir boðferlinum er hindruð hættir frumskipting og frumudauði hefst vegna virkni innri ferla fyrir stýrðan frumudauða. Í tilraunum þar sem tjáning virkjandi stökkbreytinga í EGFR var þvinguð fram hjá músum, sáust æxli ganga til baka.

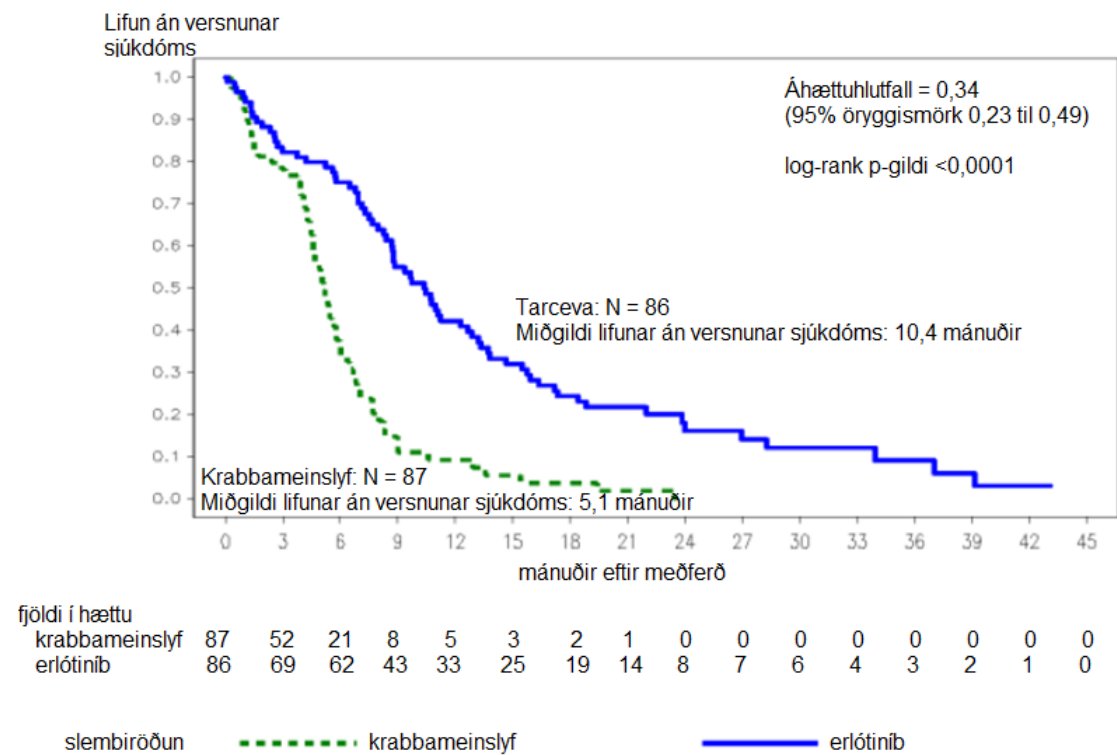
Verkun

- Fyrsta meðferðarval fyrir lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumgerð hjá sjúklingum með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (Tarceva gefið sem einlyfjameðferð)

Sýnt var fram á virkni Tarceva sem fyrsta meðferðarval hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumgerð og virkjandi stökkbreytingar í EGFR í slembiraðaðri, opinni III. stigs rannsókn (ML20650, EURTAC). Rannsóknin var gerð á sjúklingum af hvítum kynstofni (Caucasian) með lungnakrabbamein, sem er með meinvörpum eða langt gengið staðbundið, sem er ekki af smáfrumgerð (stig IIIB og IV), sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð eða einhverja altæka meðferð gegn æxlismyndun vegna langt gengins sjúkdóms og voru með stökkbreytingar í týrosín kínasa hluta EGFR (úrfelling á exon 19 eða stökkbreyting í exon 21). Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í hópa sem fengu annars vegar Tarceva 150 mg á dag og hins vegar allt að 4 lotur með tvílyfja krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínusamböndum.

Aðalmælibreytan var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda. Niðurstöður varðandi virkni eru teknar saman í töflu 5.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakenda í ML20650-rannsókninni (EURTAC) (lokadagur gagna í apríl 2012)



Tafla 5: Niðurstöður varðandi virkni, Tarceva borið saman við krabbameinslyf, í ML20650-rannsókninni (EURTAC)

		Tarceva	Krabba-meinslyf	Áhættu-hlutfall (95% CI)	p-gildi
Fyrir fram ákveðin áfangagreining (35% nauðsynlegra gagna varðandi heildarlifun) (n=153) Lokadagur gagna: ágúst 2010		n=77	n=76		
	Aðalmælibreyta: Lifun án versunar sjúkdóms (miðgildi í mánuðum)* Að mati rannsakanda **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Óháð mat **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Besta heildarsvörunarhlutfall (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Heildarlifun (mánuðir)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Könnunargreining (40% nauðsynlegra gagna varðandi heildarlifun) (n=173) Lokadagur gagna: janúar 2011		n=86	n=87		
	Lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakanda (miðgildi í mánuðum)	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Besta heildarsvörunarhlutfall (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Heildarlifun (mánuðir)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Uppfærð greining (62% nauðsynlegra gagna varðandi heildarlifun) (n=173) Lokadagur gagna: apríl 2012		n=86	n=87		
	Lifun án versunar sjúkdóms (miðgildi í mánuðum)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Heildarlifun*** (mánuðir)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=alger svörun; PR=hlutasvörun

* 58% minnkun sást á hættu á versnun sjúkdóms eða dauða

** Heildarsamræmishlutfall milli mats rannsakanda og mats óháðrar matsnefndar var 70%

*** Mikil víxlun sást og fengu 82% sjúklinga í hópnum sem fékk krabbameinslyf síðar meðferð með EGFR týrosín kínasa hemli og allir nema 2 þeirra sjúklinga fengu síðar Tarceva.

- Viðhaldsmeðferð fyrir lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð eftir fyrsta vals krabbameinslyfjameðferð (Tarceva gefið sem einlyfjameðferð)

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

Í þessari rannsókn sást ávinningur fyrir heildarþýðið varðandi aðalmælibreytuna, lifun án versunar sjúkdóms (áhættuhlutfall = 0,71 p< 0,0001) og viðbótarmælibreytuna heildarlifun (áhættuhlutfall = 0,81 p=0,0088). Mesti ávinningurinn sást þó í fyrirfram skilgreindri könnunargreiningu á sjúklingum með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (n= 49), en þar sást verulegur ávinningur varðandi lifun án

versnunar sjúkdóms (áhættuhlutfall =0,10; 95% öryggismörk 0,04 til 0,25; $p < 0,0001$) og var áhættuhlutfall varðandi heildarlifun 0,83 (95% öryggismörk,0,34 til 2,02). 67% þeirra sjúklinga í undirhópnum með stökkbreytingar í EGFR sem fengu lyfleysu fengu aðra eða frekari meðferð með EGFR- týrósinásahemlum.

BO25460-rannsóknin (IUNO) var gerð hjá 643 sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, þar sem æxli voru ekki með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (úrfellingu á táknröð (exon) 19 eða L858R stökkbreytingu í táknröð 21) og þar sem sjúkdómur hafði ekki versnað eftir fjórar meðferðarlotur með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd.

Markmiðið með rannsókninni var að bera saman heildarlifun eftir fyrsta vals viðhaldsmeðferð með erlotinibi og eftir gjöf erlotinibs þegar sjúkdómurinn versnaði. Rannsóknin náði ekki meginmarkmiði sínu. Heildarlifun eftir gjöf Tarceva sem fyrsta vals viðhaldsmeðferð var ekki betri en eftir gjöf Tarceva sem annars vals meðferðar hjá sjúklingum þar sem æxli voru ekki með virkjandi stökkbreytingar í EGFR (áhættuhlutfall = 1,02; 95% öryggismörk 0,85 til 1,22, $p=0,82$). Enginn munur sást á viðhaldsmeðferð með Tarceva eða lyfleysu varðandi viðbótarmælibreytuna lifun án versnunar sjúkdóms (áhættuhlutfall =0,94; 95 % öryggismörk 0,80 til 1,11; $p=0,48$).

Á grundvelli gagna úr BO25460-rannsókninni (IUNO) er ekki ráðlagt að nota Tarceva sem fyrsta vals viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum sem ekki eru með virkjandi stökkbreytingar í EGFR.

- Meðferð fyrir lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð eftir að a.m.k. ein fyrri krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist (Tarceva gefið sem einlyfjameðferð)

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

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

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

Áhrif á heildarlifun voru rannsökuð hjá mismunandi undirhópum sjúklinga. Áhrif Tarceva á heildarlifun voru álíka mikil hjá sjúklingum með grunnlínu líkamsástand (ECOG) 2-3 (áhættuhlutfall = 0,77, 95% CI 0,6-1,0) eða 0-1 (áhættuhlutfall = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), karlkyns (áhættuhlutfall = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) eða kvenkynssjúklingum (áhættuhlutfall = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), sjúklingum < 65 ára aldri (áhættuhlutfall = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) eða eldri sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), sjúklingum með eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) eða meira en eina fyrri meðferð (áhættuhlutfall = 0,75, 95% CI 0,6-1,0), hvítum (áhættuhlutfall = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) eða asiískum sjúklingum (áhættuhlutfall = 0,61, 95% CI 0,4-1,0), sjúklingum með kirtlakrabbamein (áhættuhlutfall = 0,71, 95% CI 0,6-0,9) eða flöguþekjukrabbamein (áhættuhlutfall = 0,67, 95% CI 0,5-0,9), en ekki hjá sjúklingum með önnur vefjamein (áhættuhlutfall = 1,04, 95% CI 0,7-1,5), sjúklingum með sjúkdóm á IV.stigi við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,92, 95% CI 0,7-1,2) eða < IV.stig við sjúkdómsgreiningu (áhættuhlutfall = 0,65, 95% CI 0,5-0,8). Sjúklingar sem höfðu aldrei reykt fengu mun meiri ávinning

af erlótíníbi (áhættuhlutfall lifunar = 0,42, 95% CI 0,28-0,64) borið saman við núverandi eða fyrrverandi reykingafólk (áhættuhlutfall = 0,87, 95% CI 0,71-1,05).

Hjá þeim 45% sjúklinga með þekkt EGFR-tjáningarástand var áhættuhlutfallið 0,68 (95% CI 0,49-0,94) fyrir sjúklinga með EGFR-jákvæð æxli og 0,93 (95% CI 0,63-1,36) fyrir sjúklinga með EGFR-neikvæð æxli (skilgreind samkvæmt IHC með EGFR pharmDx búnaði og EGFR-neikvæðni skilgreind sem innan við 10% litun æxlisfrumna). Hjá hinum 55% sjúklinganna með óþekkt EGFR-tjáningar ástand var áhættuhlutfallið 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

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

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

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

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

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

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

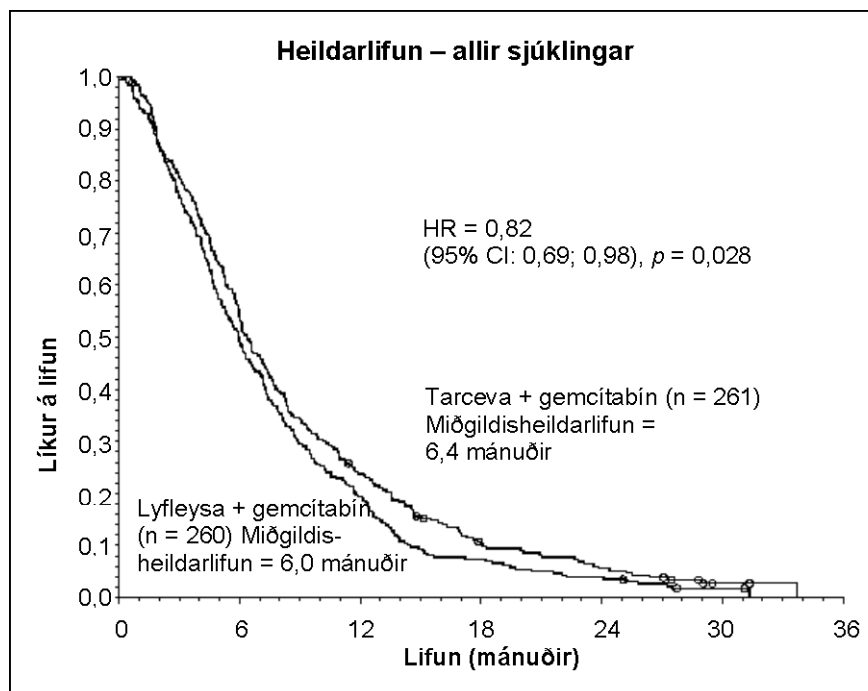
Öryggi og virkni Tarceva ásamt gemcítabíni sem fyrsta val við meðferð var metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið krabbamein í brisi sem ekki var hægt að nema burt eða var með meinvörpum. Sjúklingar voru valdir af handahófi til að fá Tarceva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

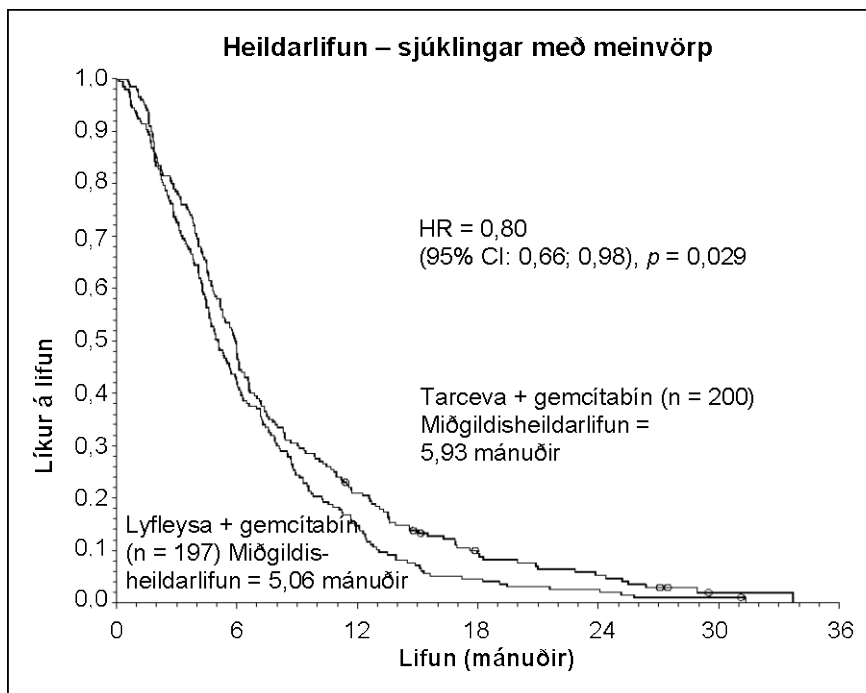
Lýðfræðileg og sjúkdómstengd grunneinkenni sjúklinga voru svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur, 100 mg af Tarceva ásamt gemcítabíni eða lyfleysu ásamt gemcítabíni, nema hvað heldur hærra hlutfall kvenna var í erlótíníb/gemcítabín hópnum en í lyfleysu/gemcítabín hópnum:

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

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

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





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

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

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tarceva hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og briskrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

Dreifing

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

Umbrot

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

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

Brotthvarf

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

Lyfjahvörf hjá einstökum sjúklingahópum

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

Í III. stigs lykilrannsókninni á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð var lágmarksþéttni erlótíníðs í plasma í jafnvægi hjá þeim sem reyktu 0,65 µg/ml ($n=16$) sem var um tvisvar sinnum minna en hjá fyrrverandi reykingafólki eða sjúklingum sem höfðu aldrei reykt (1,28 µg/ml, $n=108$). Þessum áhrifum fylgdi 24% aukning á sýnilegri erlótíníðúthreinsun í plasma. Í I. stigs rannsókn á stighækkandi skömmtum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og sem reyktu gáfu lyfjahvarfagreiningar í jafnvægi til kynna aukningu á útsetningu fyrir erlótíníði sem var í réttu hlutfalli við skammta þegar Tarceva skammtur var aukinn úr 150 mg í hámarks þolanlegan skammt sem nam 300 mg. Lágmarksplasmabéttni í jafnvægi við 300 mg skammt í þessari rannsókn hjá fólki sem reykti var 1,22 µg/ml ($n=17$).

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

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

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

Börn

Engar sérhæfðar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum.

Aldraðir

Engar sérhæfðar rannsóknir hafa verið gerðar á öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi

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

Skert nýrnastarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum erlótíníbs á erfðaeftni sýndu neikvæðar niðurstöður. Tveggja ára rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum erlótíníbs hjá rottum og músum sýndu neikvæðar niðurstöður við útsetningu sem var meiri en útsetning sem notuð er í lækningalegum tilgangi hjá mönnum (allt að tvöfalt meiri miðað við C_{max} og/eða allt að tífalt meiri miðað við AUC).

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat

Sellulósi, örkristallaður (E460)

Natríumsterkju glýkólat Tegund A

Natríum laurílsúlfat

Magnesíum sterat (E470 b)

Töfluhúð

Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)

Títaníum tvíoxíð (E171)

Makrógól

Hýprómellósi (E464)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC þynnupakkning innsiglið með álþynnu sem inniheldur 30 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2005

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júlí 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Tarceva er markaðssett og fræðsluefni hefur verið samþykkt til dreifingar af lyfjafirvöldum í landinu, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn sem gætu ávísað Tarceva aðgang að/fái sent fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem inniheldur eftirfarandi lykilatriði:

- upplýsingar um tíðni og áhættuþætti tilfella sem líkjast millivefslungnasjúkdómi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tarceva;
- upplýsingar um hvernig á að bregðast við hættunni á millivefslungnasjúkdómi.

Markaðsleyfishafi skal komast að samkomulagi um innihald og útlit fræðsluefnis, ásamt dreifingaráætlun, við lyfjafirvöld í hverju aðildarlandi.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM.

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/311/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf

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

tarceva 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Tarceva 25 mg filmhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af erlótíníði (sem erlótíníð hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/311/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

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

tarceva 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Tarceva 100 mg filmhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/311/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

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

tarceva 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Tarceva 150 mg filmhúðaðar töflur
Erlótíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tarceva 25 mg filmuhúðaðar töflur

Tarceva 100 mg filmuhúðaðar töflur

Tarceva 150 mg filmuhúðaðar töflur

Erlótiníb

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Tarceva og við hverju það er notað

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

Tarceva er ætlað fullorðnum. Hægt er að ávísa þessu lyfi ef um er að ræða lungnakrabbamein á háu stigi, sem er ekki af smáfrumugerð. Hægt er að ávísa því sem upphafsmeðferð eða sem meðferð ef sjúkdómur þinn er nánast óbreyttur eftir upprunalega krabbameinslyfjameðferð og ef krabbameinsfrumurnar hafa tiltekna stökkbreytingar í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka. Einnig er hægt að ávísa því ef fyrri krabbameinslyfjameðferð hefur ekki gagnast til að stöðva sjúkdóminn.

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

2. Áður en byrjað er að nota Tarceva

Ekki má nota Tarceva

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir erlótiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

- ef verið er að taka önnur lyf sem geta aukið eða minnkað magn erlótíníbs í blóðinu eða haft áhrif á verkun lyfsins (t.d. sveppalyf svo sem ketókónazól, próteasahemlar, erýtrómýcín, klarítrómýcín, fenýtóín, karbamazepín, barbítúröt, rífampicín, cíprófloxacín, ómeprazól, ranítidín, Jóhannesarjurt eða próteasóm hemla) skaltu ræða við lækinn. Fyrir kemur að þessi lyf dragi úr virkni Tarceva eða auki aukaverkanir af því og lækinn getur þurft að aðlaga meðferðina. Lækinn forðast hugsanlega meðferð með þessum lyfjum meðan á meðferð með Tarceva stendur.
- ef þú tekur segavarnarlyf (lyf sem hjálpa til við að varna segamyndun eða blóðstorknun, t.d. warfarín) getur Tarceva aukið tilhneigingu til blæðinga. Ræddu við lækinn, hann þarf að viðhafa reglulegt eftirlit með blóðrannsóknnum.
- ef þú tekur statín (lyf sem lækka kólesteról í blóði) getur Tarceva aukið hættu á vöðvavandamálum sem tengjast notkun statína og geta í sjaldgæfum tilvikum leitt til alvarlegs niðurbrots vöðva (rákvöðvalýsu), sem getur valdið nýrnaskemmdum, skaltu ræða við lækinn.
- ef þú notar augnlinstur og/eða hefur sögu um augnvandamál eins og augnþurrk, bólgu í fremri hluta auga (hornhimnu) eða sár tengd fremri hluta auga skalt þú láta lækinn vita.

Sjá jafnframt aftar, „Notkun annarra lyfja samhliða Tarceva“.

Láta skal lækinn vita:

- ef skyndilega verður erfitt að anda í tengslum við hósta eða hita þar sem lækinn getur þurft að meðhöndla með öðrum lyfjum og gera hlé á meðferðinni með Tarceva;
- ef niðurgangur er til staðar þar sem lækinn getur þurft að meðhöndla með lyfi við niðurgangi (t.d. lóperamíði);
- strax ef til staðar er alvarlegur eða þrálátur niðurgangur, ógleði, lystarleysi eða uppköst þar sem lækinn getur þurft að gera hlé á meðferðinni með Tarceva og meðferðar gæti verið þörf á sjúkrahúsi.
- ef þú ert með svæsin kviðverk, alvarlega blóðrumyndun eða flögnun á húð. Verið getur að lækinn þurfi að rjúfa eða stöðva meðferðina.
- ef þú færð bráðan eða versnandi roða og verk í auga, aukna táramyndun, þokusýn og/eða ljósnæmi. Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingi samstundis frá þessu þar sem þú gætir þurft skjóta meðferð (sjá Hugsanlegar aukaverkanir hér fyrir neðan).
- ef þú tekur einnig statín og finnur fyrir óútskýrðum verkjum í vöðvum, eymslum, máttleysi eða krampa. Lækinn gæti þurft að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana.

Sjá jafnframt 4. kafla, “Hugsanlegar aukaverkanir”.

Lifrar- og nýrnasjúkdómar

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

Röskun á glúkúróningu, svo sem Gilberts heilkenni

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

Reykingar

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Tarceva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Tarceva með mat eða drykk

Ekki á að taka Tarceva með mat. Sjá jafnframt 3. kafla, “Hvernig nota á Tarceva”.

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

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

Ofnæmi

Tarceva inniheldur sykru sem kallast laktósa einhýdrat.

Ef lækinn hefur sagt að óþol fyrir sumum sykrum sé til staðar, á að hafa samband við lækinn áður en Tarceva er tekið.

3. Hvernig nota á Tarceva

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

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

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

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

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

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

Ef gleymist að taka Tarceva

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

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

Ef hætt er að taka Tarceva

Áriðandi er að taka Tarceva á hverjum degi meðan lækinn ávísar lyfinu.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- Niðurgangur og uppköst (mjög algengar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þrálátur og alvarlegur niðurgangur getur leitt til kalíumskorts í blóði og skertrar nýrnastarfsemi, sérstaklega ef þú ert á annarri krabbameinslyfjameðferð samtímis. Ef þú færð alvarlegri eða þrálátari niðurgang skaltu **hafa samband við lækinn tafarlaust** þar sem mögulegt er að þú þarfnist meðferðar á sjúkrahúsi.
- Augnerting vegna tárubólgu/glæru- og tárubólgu (mjög algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) og glærubólga (algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Gerð lungnaertingar sem kallast millivefslungnasjúkdómur (ILD, interstitial lung disease) (sjaldgæf aukaverkun hjá evrópskum sjúklingum; algeng aukaverkun hjá japönskum sjúklingum, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum í Evrópu og allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum í Japan). Þessi sjúkdómur getur einnig stafað af versnun sjúkdómsins sem fyrir er og getur stundum verið banvænn. Ef fram koma einkenni svo sem skyndilegir öndunarerfiðleikar í tengslum við hósta eða hita, skal hafa tafarlaust samband við lækinn þar sem um þennan sjúkdóm gæti verið að ræða. Verið getur að lækinn ákveði að stöðva meðferðina með Tarceva til frambúðar.
- Rof í meltingarvegi hefur komið fram (sjaldgæf aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Láttu lækinn vita ef þú ert með svæsinn kviðverk. Láttu lækinn líka vita ef þú hefur áður verið með magasár eða sarpbólgu þar sem það getur aukið þessa hættu.
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur lifrabíln komið fram (mjög sjaldgæf aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Ef blóðpróf sýna fram á alvarlegar breytingar á lifrarstarfsemi, gæti lækinn þurft að stöðva meðferðina.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot sem geta komið fram eða versnað á húðsvæðum sem sól skín á. Ef þú ert í sól getur verið ráðlegt að nota hlífðarfatnað og/eða sólarvörn (t.d. með steinefnum)
- sýking
- lystarleysi, þyngdartap
- þunglyndi
- höfuðverkur, breytt húðskyn eða dofi í útlimum
- öndunarerfiðleikar, hósti
- ógleði
- erting í munni
- kviðverkir, meltingartruflanir, vindgangur
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum á lifrarstarfsemi
- kláði, húðþurrkur og hárlas
- þreyta, hiti, kuldaþrollur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blæðing úr nefi
- blæðing frá maga eða þörmum
- bólguviðbrögð umhverfis neglur
- Sýking í háarsekkjum
- Þrymlabólur

- sprungur í húð
- skert nýrnastarfsemi (ef lyfið er gefið við öðru en samþykktum ábendingum, ásamt krabbameinslyfjameðferð)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- breytingar á augnhárum
- aukinn vöxtur líkams- og andlitshára eins og hjá karlmönnum
- breytingar á augabrúnum
- stökkar og lausar neglur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og sársauki í lófum og iljum (handa-fóta heilkenni)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- sáramyndun eða rof á hornhimnu
- alvarleg blöðrumyndun eða flögnun á húð (bendir til Stevens-Johnson heilkennis)
- bólga í litaða hluta augans

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tarceva

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Tarceva

- **Virka innihaldsefnið** í Tarceva er erlótíníð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg, 100 mg eða 150 mg af erlótíníð (sem erlótíníð hýdróklóríð) eftir styrkleika.
- **Önnur innihaldsefni** eru:
Töflukjarni: Laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkju glýkólat tegund A, natríum laurilsúlfat, magnesíum sterat (sjá einnig kafla 2 varðandi laktósa einhýdrat).
Töfluhúð: Hýprómellósi, hýdroxýprópýl sellulósi, títantvíoxíð, makrógól.

Lýsing á útliti Tarceva og pakkningastærðir

Tarceva 25 mg fæst sem hvít eða gulleit, kringlótt, filmuhúðuð tafla með 'T 25' merkt á annarri hliðinni og er fáanlegt í pakkningum með 30 töflum.

Tarceva 100 mg fæst sem hvít eða gulleit, kringlótt, filmuhúðuð tafla með 'T 100' merkt á annarri hliðinni og er fáanlegt í pakkningum með 30 töflum.

Tarceva 150 mg fæst sem hvít eða gulleit, kringlótt, filmhúðuð tafla með 'T 150' merkt á annarri hliðinni og er fánlegt í pakkningum með 30 töflum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 Ireland)

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 7039831

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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