

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter
Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter
Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter

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

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter

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

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter

Varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 27,43 mg laktosmonohydrat.

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter

Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 69,21 mg laktosmonohydrat.

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter

Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 103,82 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa tabletter med "T 25" ingraverat på ena sidan.

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa tabletter med "T 100" ingraverat på ena sidan.

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa tabletter med "T 150" ingraverat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icke-småcellig lungcancer (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)

Tarceva är indicerat som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-aktiverande mutationer.

Tarceva är också indicerat för underhållsbehandling hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med EGFR-aktiverande mutationer och stabil sjukdom efter första linjens kemoterapi.

Tarceva är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. Hos patienter med tumörer utan EGFR-aktiverande mutationer är Tarceva indicerat när andra behandlingsalternativ inte anses lämpliga.

När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad.

Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-IHC-negativa tumörer (se avsnitt 5.1).

Pankreascancer

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

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

Ingen överlevnadsfördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Patienter med icke-småcellig lungcancer

Test för EGFR-mutation bör genomföras i enlighet med de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

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

Patienter med pankreascancer

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

avsnitt 5.2). Användning av Tarceva hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för erlotinib i de godkända indikationerna har inte fastställts för patienter under 18 år. Användning av Tarceva hos barn rekommenderas inte.

Rökare

Cigarettökning har visats minska exponeringen av erlotinib med 50-60 %. Den maximala tolererade dosen av Tarceva var 300 mg hos patienter med icke-småcellig lungcancer som rökte cigaretter. 300 mg-dosen visade ingen förbättrad effekt i andra linjens behandling efter svikt på kemoterapi jämfört med den rekommenderade dosen på 150 mg, hos patienter som fortsätter att röka cigaretter. Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib. Nuvarande rökare ska rådas att sluta röka (se avsnitt 4.4, 4.5, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot erlotinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Bedömning av EGFR-mutationsstatus

När användning av Tarceva som första linjens behandling eller underhållsbehandling övervägs för lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC är det viktigt att EGFR-mutationsstatus hos patienten bestäms.

Ett validerat, robust, tillförlitligt och känsligt test med ett förspecificerat tröskelvärde för positivitet och som visats fungera för bestämning av EGFR-mutationsstatus, antingen med tumör-DNA från ett vävnadsprov eller cirkulerande fritt DNA (cfDNA) från blodprov (plasma), ska genomföras enligt lokal medicinsk praxis.

Om ett plasmabaserat cfDNA-test används och resultatet är negativt för aktiverande mutationer ska, där så är möjligt, ett vävnadstest tas på grund av risken för falskt negativa resultat från ett plasmabaserat test.

Rökare

Rökare bör rådas att sluta röka eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med icke-rökare. Minskningen är troligen av klinisk betydelse (se avsnitt 4.2, 4.5, 5.1 och 5.2).

Interstitiell lungsjukdom

Sällsynta fall liknande interstitiell lungsjukdom (ILS), inkluderande dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer, pankreascancer eller andra avancerade solida tumörer. I den pivotala studien BR.21 var förekomsten av ILS (0,8 %) densamma för både placebo- och Tarcevagrupper hos patienter med icke-småcellig lungcancer. I en metaanalys av randomiserade kontrollerade kliniska prövningar (exkluderande fas I och enarmade fas II studier på grund av avsaknad av kontrollgrupper) på icke-småcellig lungcancer var incidensen av ILS-liknande händelser 0,9 % med Tarceva jämfört med 0,4 % hos patienter i kontrollarmarna. I pankreascancerstudien i kombination med gemcitabin, var förekomsten av biverkningar liknande ILS 2,5 % i gruppen som fick Tarceva plus gemcitabin jämfört med 0,4 % i behandlingsgruppen med placebo plus gemcitabin. De diagnoser som rapporterades hos patienter som misstänktes ha biverkningar liknande ILS omfattade pneumonit, strålningspneumonit, överkänslighetspneumonit, interstitiell pneumoni, interstitiell lungsjukdom, obliterativ bronkiolit, lungfibros, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), alveolit och lunginfiltration. Symtom startade från ett par dagar till flera månader efter att Tarcevabehandling inletts. Det var vanligt med komplicerande eller bidragande faktorer såsom samtidig eller tidigare kemoterapi, tidigare strålning, etablerad parenkymal

lungsjukdom, metastaserad lungsjukdom eller lunginfektioner. En högre förekomst av ILS (cirka 5 % med en dödlighet på 1,5 %) ses hos patienter i studier genomförda i Japan.

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

Diarré, dehydrering, elektrolytrubbningar och njursvikt

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

Hepatit, leversvikt

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

Gastrointestinal perforation

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

Bullösa och exfoliativa hudsjukdomar

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

Ögonsjukdomar

Patienter som uppvisar tecken och symptom på keratit så som akut eller försämrad; ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller rött öga ska remitteras omgående till en oftalmologispecialist. Om diagnosen ulcerös keratit bekräftas, ska behandling med Tarceva avbrytas eller avslutas. Om keratit diagnosticeras ska fördelar och risker med fortsatt behandling noga övervägas. Tarceva ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare keratit, ulcerativ keratit eller svårt torra ögon. Kontaktlinsanvändning är också en riskfaktor för keratit och ulceration. Mycket sällsynta fall av sår på, eller perforation av hornhinnan har rapporterats vid användning av Tarceva (se avsnitt 4.8).

Interaktioner med andra läkemedel

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

Andra former av interaktioner

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i övre delen av magtarmkanalen, såsom protonpumpshämmare, H₂-antagonister och antacida, kan ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana läkemedel. Kombination av erlotinib med protonpumpshämmare ska undvikas. Effekterna av samtidig administrering av erlotinib med H₂-antagonister och antacida är okända; dock är en minskad biotillgänglighet trolig. Samtidig administrering av sådana kombinationer ska därför undvikas (se avsnitt 4.5). Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva.

Hjälpämnen med känd effekt

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos, ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Erlotinib och andra CYP-substrat

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

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

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

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

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

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

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

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

Erlotinib och kumarinderiverade antikoagulantia

Interaktion med kumarinderiverade antikoagulantia, inklusive warfarin, som leder till ökad internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) och blödningshändelser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får Tarceva. Patienter som behandlas med kumarinderiverade antikoagulantia ska regelbundet kontrolleras avseende några förändringar i protrombintid eller INR.

Erlotinib och statiner

Kombinationen av Tarceva och en statin kan öka risken för statin-inducerad myopati, inklusive rabdomyolys, vilket observerats i sällsynta fall.

Erlotinib och rökare

Resultat från en farmakokinetisk interaktionsstudie indikerade en signifikant 2,8-, 1,5- respektive 9-faldig minskning av AUC_{inf} , C_{max} respektive plasmakoncentration 24 timmar efter administrering av Tarceva till rökare jämfört med icke-rökare. Patienter som fortfarande röker ska därför uppmuntras att sluta röka så tidigt som möjligt innan behandling med Tarceva inleds eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib annars blir lägre. Baserat på data från CURRENTS-studien sågs inga bevis på någon fördel med en högre erlotinibdos på 300 mg när det jämfördes med den rekommenderade dosen på 150 mg hos aktiva rökare. Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

Erlotinib och P-glykoproteinhämmare

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

Erlotinib och läkemedel som förändrar pH

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i den övre delen av magtarmkanalen kan därför ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Vid samtidig administrering av erlotinib med omeprazol, en protonpumpshämmare, minskade

erlotinibs exponering [AUC] med 46 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 61 %. T_{max} eller halveringstid förändrades inte. Samtidig administrering av Tarceva med 300 mg ranitidin, en H₂-receptorantagonist, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 54 %. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Tarceva vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När Tarceva doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin 2 gånger dagligen minskade däremot erlotinibs exponering [AUC] endast med 15 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] endast med 17 %. Effekten av antacida på erlotinibs absorption har inte studerats, men absorptionen kan försämrats och därmed ge lägre plasmanivåer. Sammanfattningsvis ska kombination av erlotinib med protonpumpshämmare undvikas. Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Tarceva ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Tarceva. Om användning av ranitidin övervägs ska det användas på ett separat sätt, dvs Tarceva måste tas minst 2 timmar innan eller 10 timmar efter ranitidin.

Erlotinib och gemcitabin

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

Erlotinib och karboplatin/paklitaxel

Erlotinib ökar koncentrationerna av platina. I en klinisk studie ledde samtidig användning av erlotinib med karboplatin och paklitaxel till en ökning av totalt AUC₀₋₄₈ för platina med 10,6 %. Även om ökningen var statistiskt signifikant bedöms inte storleken av denna skillnad som kliniskt betydelsefull. I klinisk praxis kan det finnas andra medverkande faktorer, såsom nedsatt njurfunktion, som kan leda till ökad exponering av karboplatin. Karboplatin och paklitaxel hade inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik.

Erlotinib och capecitabin

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

Erlotinib och proteasomhämmare

På grund av verkningsmekanismen kan proteasomhämmare inklusive bortezomib förväntas påverka effekten av EGFR-hämmare inklusive erlotinib. En sådan påverkan stöds av begränsade kliniska data och prekliniska studier som visar nedbrytning av EGFR genom proteasomen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av erlotinib i gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några tecken på teratogenicitet eller onormalt födande. Däremot kan negativa effekter avseende graviditet inte uteslutas då studier på råttor och kanin har visat en ökad embryonal/fetal dödlighet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Fertila kvinnor

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

Amning

Det är inte känt om erlotinib utsöndras i bröstmjolk. Inga studier har genomförts för att bedöma Tarcevas inverkan på mjölkproduktionen eller om det utsöndras i bröstmjolk. Eftersom den potentiella risken för skada på det ammande barnet är okänd ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Tarceva och i minst 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat några tecken på försämrad fertilitet. Däremot kan negativa effekter avseende fertilitet inte uteslutas då djurstudier har visat effekter på reproduktionsparametrar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Säkerhetsutvärderingen av Tarceva baseras på data från fler än 1500 patienter som behandlades med minst en 150 mg-dos av Tarceva i monoterapi samt fler än 300 patienter som fick Tarceva 100 mg eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Incidensen av biverkningar som rapporterats från kliniska prövningar med Tarceva ensamt eller i kombination med kemoterapi sammanfattas enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) gradering i tabell 1. De listade biverkningarna är de som rapporterats hos minst 10 % (i Tarcevagruppern) av patienterna och förekom oftare (≥ 3 %) hos patienter behandlade med Tarceva än i jämförelsegruppen. Övriga biverkningar inklusive de från andra studier sammanfattas i tabell 2.

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 1) är listade enligt MedDRA organsystem. Motsvarade frekvenskategorier för varje biverkning är baserad på följande konvention: mycket vanliga (≥ 10), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Icke-småcellig lungcancer (Tarceva administrerad som monoterapi)

Första linjens behandling av patienter med EGFR-mutationer

I en öppen, randomiserad fas III studie, ML20650, genomförd på 154 patienter utvärderades säkerheten av Tarceva vid första linjens behandling av NSCLC-patienter med EGFR-aktiverande mutationer hos 75 patienter. Inga nya säkerhetssignaler observerades hos dessa patienter.

Den vanligaste biverkningen som sågs hos patienter som behandlats med Tarceva i studie ML20650 var hudutslag och diarré (80 % respektive 57 % i alla grader), de flesta var grad 1/2 i allvarlighetsgrad och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Hudutslag och diarré av grad 3 förekom hos 9 % respektive 4 % av patienterna. Hudutslag eller diarré av grad 4 observerades inte. Både hudutslag och diarré ledde till att Tarcevabehandlingen avbröts hos 1 % av patienterna. Dosjusteringar (uppehåll eller minskad dos) på grund av hudutslag och diarré krävdes hos 11 % respektive 7 % av patienterna.

Underhållsbehandling

I två andra dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade fas III-studier, BO18192 (SATURN) och BO25460 (IUNO), gavs Tarceva som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi. I dessa studier ingick totalt 1532 patienter med avancerad, recidiverande eller metastaserande NSCLC efter första linjens platinabaserad standard-kemoterapi och inga nya säkerhetssignaler identifierades.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med Tarceva i studierna BO18192 och BO25460 var hudutslag (BO18192: alla grader 49,2 %, grad 3: 6,0 %; BO25460: alla grader 39,4 %, grad 3: 5,0 %) och diarré (BO18192: alla grader 20,3 %, grad 3: 1,8 %; BO25460: alla grader 24,2 %, grad 3: 2,5 %). Inga grad 4 hudutslag eller diarré observerades i någon av studierna. Avbrytande av behandling av Tarceva pga hudutslag inträffade hos 1 % och pga diarré hos < 1 % av patienterna i studie BO18192 medan inga patienter avbröt behandlingen pga hudutslag

eller diarré i BO25460. Dosmodifieringar (avbrytande eller reduktion) pga hudutslag inträffade hos 8,3 % och pga diarré hos 3 % av patienterna i studie BO18192 och hos 5,6 % respektive 2,8 % av patienterna i studie BO25460.

Andra och senare linjens behandling

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

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

Pankreascancer (Tarceva administrerad tillsammans med gemcitabin)

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

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos $\geq 10\%$ av patienterna i studierna BR.21 (behandlade med Tarceva) och PA.3 (behandlade med Tarceva plus gemcitabin) och biverkningar som förekom mer frekvent ($\geq 3\%$) än placebo i studierna BR.21 (behandlade med Tarceva) och PA.3 (behandlade med Tarceva plus gemcitabin)

Gradering enligt NCI-CTC	Tarceva (BR.21) n = 485			Tarceva (PA.3) n = 259			Frekvens- kategori med högst incidens
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4	
MedDRA föredragen beteckning	%	%	%	%	%	%	
<i>Infektioner och infestationer</i> Infektion*	24	4	0	31	3	<1	mycket vanliga
<i>Metabolism och nutrition</i> Anorexi	52	8	1	-	-	-	mycket vanliga
Viktnedgång	-	-	-	39	2	0	mycket vanliga
<i>Ögon</i> Keratokonjunctivitis sicca	12	0	0	-	-	-	mycket vanliga
Konjunktivit	12	<1	0	-	-	-	mycket vanliga
<i>Psykiska störningar</i> Depression	-	-	-	19	2	0	mycket vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i> Neuropati	-	-	-	13	1	<1	mycket vanliga
Huvudvärk	-	-	-	15	<1	0	mycket vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> Dyspné	41	17	11	-	-	-	mycket vanliga
Hosta	33	4	0	16	0	0	mycket vanliga
<i>Magtarmkanalen</i> Diarré**	54	6	<1	48	5	<1	mycket vanliga
Illamående	33	3	0	-	-	-	mycket vanliga
Kräkning	23	2	<1	-	-	-	mycket vanliga
Stomatit	17	<1	0	22	<1	0	mycket vanliga
Buksmärta	11	2	<1	-	-	-	mycket vanliga
Dyspepsi	-	-	-	17	<1	0	mycket vanliga
Flatulens	-	-	-	13	0	0	mycket vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i> Hudutslag***	75	8	<1	69	5	0	mycket vanliga
Klåda	13	<1	0	-	-	-	mycket vanliga
Torr hud	12	0	0	-	-	-	mycket vanliga
Alopeci	-	-	-	14	0	0	mycket vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> Trötthet	52	14	4	73	14	2	mycket vanliga
Feber	-	-	-	36	3	0	mycket vanliga
Frossbrytning	-	-	-	12	0	0	mycket vanliga

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

** Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

*** Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

- motsvarar procentuell andel under tröskeln

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar per frekvenskategori:

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1,000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)
Ögon		-Keratit -Konjunktivit ¹	-Förändringar av ögonfransar ²		-Sår på hornhinnan -Perforationer av hornhinnan -Uveit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		-Epistaxis	-Interstitiell lungsjukdom (ILS) ³		
Magtarmkanalen	-Diarré ⁷	-Gastrointestinal blödning ^{4,7}	-Gastrointestinala perforationer ⁷		
Lever och gallvägar	-Onormalt leverfunktionstest ⁵			-Leversvikt ⁶	
Hud och subkutan vävnad	-Hudutslag	-Alopeci -Torr hud ¹ -Paronyki -Follikulit -Akne/ Akneliknande dermatit -Hudsprickor (hudfissurer)	-Hirsutism -Förändringar av ögonbryn -Sköra och lösa naglar -Milda hudreaktioner som hyperpigmentering	-Hand-fot-syndromet (palmarplantar erythrodysestesi)	-Stevens-Johnson syndrom /toxiskt epidermal nekrolys ⁷
Njuror och urinvägar		-Njurinsufficiens ¹	-Nefrit ¹ -Proteinuri ¹		

¹ I klinisk studie PA.3.

² Inklusive inåtväxande ögonfransar, ökad tillväxt och förtjockning av ögonfransarna.

³ Inklusive dödsfall, hos patienter som behandlats med Tarceva för icke-småcellig lungcancer eller andra avancerade solida tumörer (se avsnitt 4.4). En högre förekomst har observerats hos patienter i Japan (se avsnitt 4.4).

⁴ I kliniska studier har vissa fall förknippats med samtidig användning av warfarin och vissa med samtidig användning av NSAID (se avsnitt 4.5).

⁵ Inklusive förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT] och bilirubin. Dessa var mycket vanliga i den kliniska studien PA.3 och vanliga i studien BR.21. Fallen var övervägande milda eller måttliga i svårighetsgrad, övergående till sin natur eller förknippade med levermetastaser.

⁶ Inklusive dödsfall. Komlicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

⁷ Inklusive dödsfall (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

Vid misstänkt överdosering ska behandling med Tarceva avbrytas och symptomatisk behandling påbörjas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EB02

Verkningsmekanism

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

EGFR-mutationer kan leda till att signalsystemvägar för anti-apoptos och proliferation aktiveras konstitutivt. Erlotinibs kraftfulla effekt som blockerare av EGFR-medierad signalering hos dessa EGFR-mutationspositiva tumörer beror på den starka bindningen av erlotinib till ATP-bindningsstället på den muterade kinasdomänen av EGFR. På grund av att nedströmssignaleringen blockeras, stoppas proliferation i cellerna och celledöd induceras genom cellens inneboende apoptosväg. Tumörregression har observerats i musmodeller vid förstärkt uttryck av dessa EGFR-aktiverande mutationer.

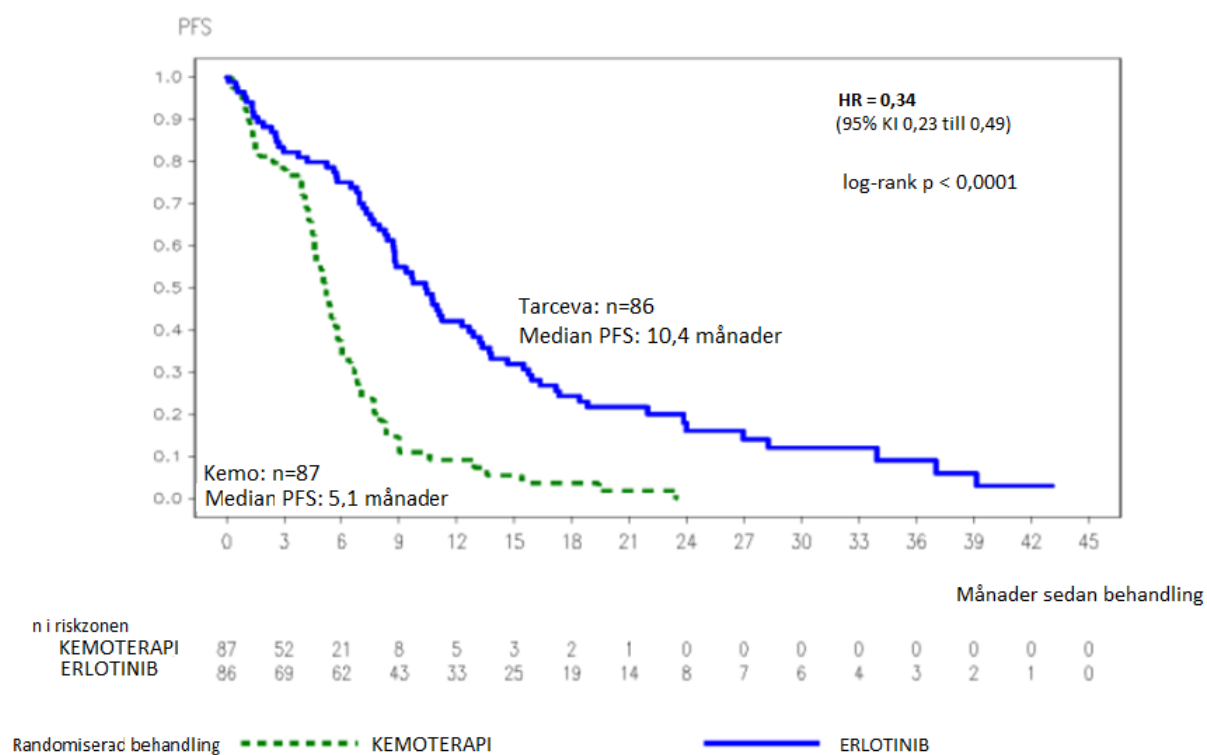
Klinisk effekt

Första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) för patienter med EGFR-aktiverande mutationer (Tarceva administrerat som monoterapi)

Effekten av Tarceva vid första linjens behandling av patienter med EGFR-aktiverande mutationer vid icke-småcellig lungcancer visades i en randomiserad öppen fas III studie (ML20650, EURTAC). Denna studie genomfördes på kaukasiska patienter med metastaserande eller lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer (stadium IIIB och IV) som inte tidigare fått kemoterapi eller någon annan systemisk antitumörbehandling för sin avancerade sjukdom och som visade mutationer i tyrosinkinasdomänen av EGFR (exon 19 deletion eller exon 21 mutation). Patienterna randomiserades 1:1 att få Tarceva 150 mg eller platinabaserad kombinationskemoterapi.

Den primära effektvariabeln var prövarbedömd PFS. Effektergebnaten sammanfattas i tabell 3.

Figur 1: Kaplan-Meier kurva för prövarbedömd PFS i studie ML20650 (EURTAC) (sista datum för datainsamling april 2012)



Tabell 3: Effektergebnis für Tarceva jämfört med kemoterapi i studie ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Kemoterapi	Hazard Ratio (95% KI)	p-värde
		n = 77	n = 76		
Förhandsplanerad interimsanalys (35% mognad av överlevnadsdata) (n = 153) Sista datum för datainsamling: aug 2010	Primär effektvariabel: Progressionsfri överlevnad (PFS, median i månader)* Prövarbedömd**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Oberoende bedömning**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Bästa responsfrekvens (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Överlevnad (månader)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Explorativ analys (40% mognad av överlevnadsdata) (n=173) Sista datum för datainsamling: jan 2011		n=86	n=87		
	PFS (median i månader) Prövarbedömd	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Bästa responsfrekvens (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Överlevnad (månader)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Uppdaterad analys (62% mognad av överlevnadsdata) (n=173) Sista datum för datainsamling: april 2012		n=86	n=87		
	PFS (median i månader)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Överlevnad*** (månader)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=komplett respons; PR=partiell respons

* En 58% riskreduktion av sjukdomsprogression eller död observerades

** Övergripande konkordans mellan bedömning av prövare och oberoende kommitté var 70%

*** En hög andel crossover observerades med 82% av patienterna i kemoterapigruppen som fick efterföljande behandling med en EGFR tyrosinkinashämmare och alla förutom 2 av dessa patienter fick efterföljande Tarceva.

Underhållsbehandling av NSCLC efter första linjens kemoterapi (Tarceva administrerat som monoterapi)

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

I denna studie visade den totala populationen en fördel för den primära effektvariabeln PFS (HR=0,71 p<0,0001) och den sekundära effektvariabeln OS (HR=0,81 p=0,0088). Den största fördelen observerades emellertid i en fördefinierad explorativ analys hos patienter med EGFR-aktiverande mutationer (n=49) som visade en betydande fördel för PFS (HR=0,10, 95% KI, 0,04 till 0,25;

$p < 0,0001$) och en HR för överlevnad på 0,83 (95% KI, 0,34 till 2,02). 67% av patienterna som fick placebo i den EGFR-mutationspositiva subgruppen erhöll en EGFR-TKI i andra eller senare linjens behandling.

Studien BO25460 (IUNO) utfördes på 643 patienter med avancerad NSCLC vars tumörer inte hade en EGFR-aktiverande mutation (exon 19 deletion eller exon 21 L858R mutation) och som inte fått sjukdomsprogression efter fyra cykler med platinabaserad kemoterapi.

Syftet med studien var att jämföra överlevnad vid första linjens underhållsbehandling med erlotinib jämfört med erlotinib administrerat vid tiden för sjukdomsprogression. Studien uppfyllde inte den primära effektvariabeln. Överlevnad med Tarceva i första linjens underhållsbehandling var inte bättre än Tarceva som andra linjes behandling hos patienter vars tumör inte hade en EGFR-aktiverande mutation (HR=1,02, 95% KI, 0,85 till 1,22, $p=0,82$). Den sekundära effektvariabeln PFS visade ingen skillnad mellan Tarceva och placebo vid underhållsbehandling (HR=0,94, 95% KI, 0,80 till 1,11; $p=0,48$).

Baserat på data från studien BO25460 (IUNO) rekommenderas inte Tarceva som första linjens underhållsbehandling hos patienter utan en EGFR-aktiverande mutation.

Behandling av NSCLC efter svikt på minst en tidigare kemoterapiregim (Tarceva administrerat som monoterapi)

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

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

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

Effekten på överlevnad undersöktes för olika patientundergrupper. Tarcevas effekt på överlevnad var jämförbar hos patienter med ett performance status (ECOG) vid studiestart på 2-3 (HR = 0,77, 95% KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73, 95 % KI 0,6-0,9), hos manliga patienter (HR = 0,76, 95 % KI 0,6-0,9) eller kvinnliga patienter (HR = 0,80, 95 % KI 0,6-1,1), hos patienter yngre än 65 år (HR = 0,75, 95 % KI 0,6-0,9) eller äldre patienter (HR = 0,79, 95 % KI 0,6-1,0), hos patienter med en tidigare behandling (HR = 0,76, 95 % KI 0,6-1,0) eller fler än en tidigare behandling (HR = 0,75, 95 % KI 0,6-1,0), hos kaukasiska patienter (HR = 0,79, 95 % KI 0,6-1,0) eller asiatiska patienter (HR = 0,61, 95 % KI 0,4-1,0), hos patienter med adenokarcinom (HR = 0,71, 95 % KI 0,6-0,9) eller skivepitelcancer (HR = 0,67, 95 % KI 0,5-0,9), men inte hos patienter med andra histologier (HR = 1,04, 95 % KI 0,7-1,5), patienter med sjukdom av stadium IV vid diagnos (HR = 0,92, 95 % KI 0,7-1,2) eller sjukdom lägre än stadium IV vid diagnos (HR = 0,65, 95 % KI 0,5-0,8). Patienter som aldrig hade rökt hade en avsevärt större fördel av erlotinib (HR för överlevnad = 0,42, 95 % KI 0,28-0,64) jämfört med nuvarande eller tidigare rökare (HR = 0,87, 95 % KI 0,71-1,05).

Hos de 45 % av patienterna vars EGFR-uttryck var känt var hazard ratio 0,68 (95 % KI 0,49-0,94) för patienter med EGFR-positiva tumörer och 0,93 (95 % KI 0,63-1,36) för patienter med EGFR-negativa

tumörer (bestämt med en standardiserad immunhistokemisk metod [EGFR pharmDx] som definierade EGFR-negativitet som färgning av mindre än 10 % av tumörcellerna). Hos de återstående 55 % av patienterna med okänt EGFR-uttryck var hazard ratio 0,77 (95 % KI 0,61-0,98).

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

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

Medianvärdet för responsduration var 34,3 veckor, och varierade mellan 9,7 till 57,6+ veckor.

Andelen patienter som upplevde komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom var 44,0 % för Tarcevagruppen respektive 25,7 % för placebogruppen ($p = 0,004$).

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

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

I en dubbelblind, randomiserad fas III studie (MO22162, CURRENTS) som jämförde två doser av Tarceva (300 mg jämfört med 150 mg) hos rökare (i medel 38 förpackningar per år) med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC i andra linjen efter svikt på kemoterapi, visade 300 mg-dosen av Tarceva ingen fördel gällande progressionsfri överlevnad jämfört med den rekommenderade dosen (7,00 veckor jämfört med 6,86 veckor).

Alla sekundära effektmått överensstämde med det primära effektmåttet och ingen skillnad i överlevnad upptäcktes mellan patienter som behandlats med erlotinib 300 mg och 150 mg dagligen (HR 1,03, 95% KI 0,80 till 1.32). Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib. Baserat på data från CURRENTS-studien sågs inga bevis på någon fördel med en högre erlotinibdos än 300 mg när det jämfördes med den rekommenderade dosen på 150 mg hos aktiva rökare

Patienterna i denna studie valdes inte baserat på EGFR-mutationsstatus. Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.2.

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

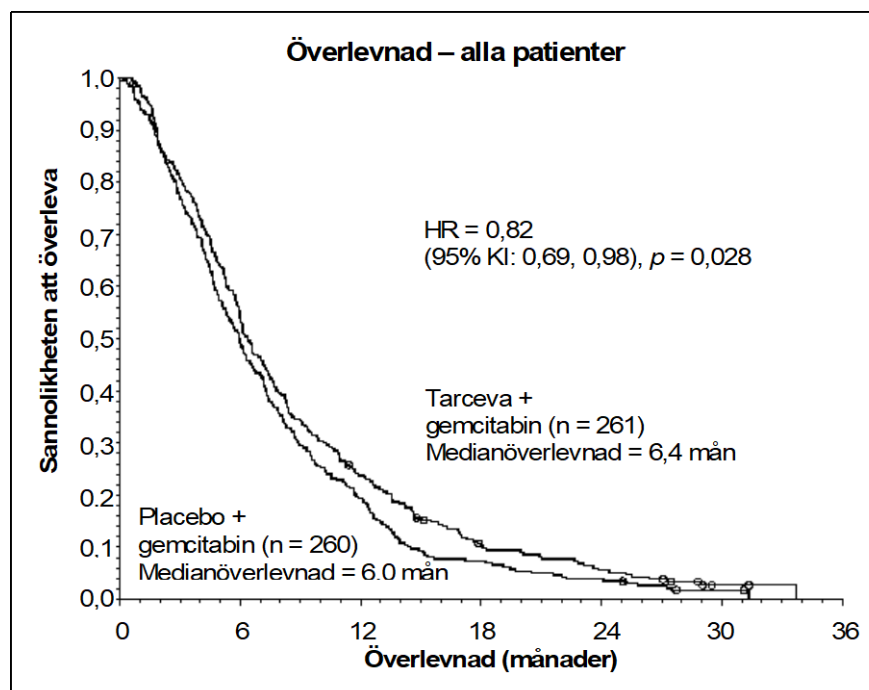
Effekt och säkerhet av Tarceva i kombination med gemcitabin som första linjens behandling utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med lokalt avancerad, icke-resecerbar eller metastaserad pankreascancer. Patienter randomiserades till Tarceva eller placebo en gång dagligen enligt ett kontinuerligt schema plus gemcitabin intravenöst (1000 mg/m², behandlingscykel 1 – dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 och 43 i en 8-veckorscykel; behandlingscykel 2 och efterföljande cykler – dag 1, 8 och 15 i en 4-veckorscykel [godkänd dosering och doseringsschema vid pankreascancer, se gemcitabins produktresumé]). Tarceva eller placebo intogs oralt en gång dagligen till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var överlevnad.

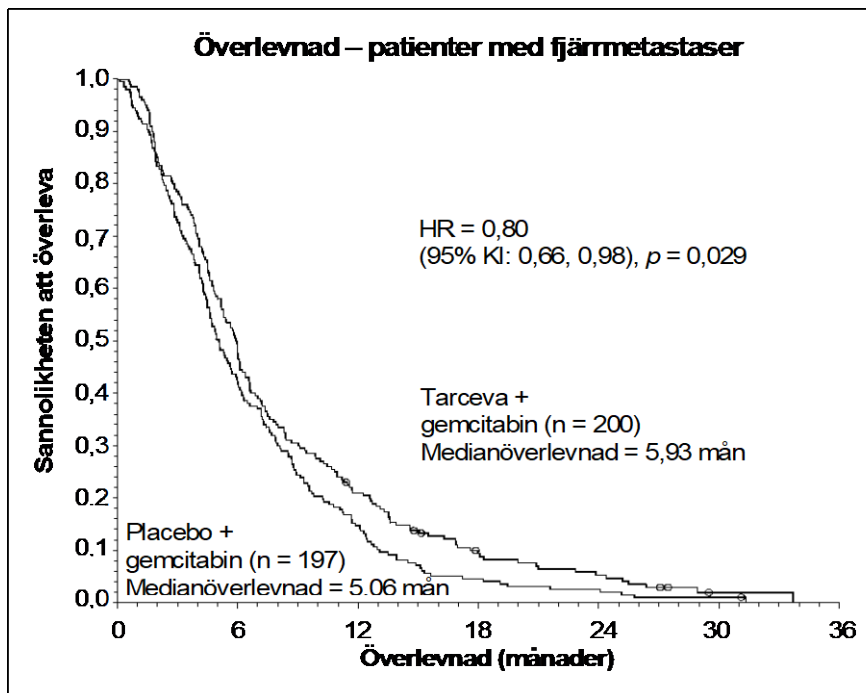
Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg Tarceva plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

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

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

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





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

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

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat med Tarceva för alla undergrupper av den pediatrika populationen inom icke småcellig lungcancer och pankreascancer, (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Farmakokinetik för särskilda patientgrupper

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

I den pivotala fas III-studien på icke-småcellig lungcancer uppnådde nuvarande rökare ett dalvärde i plasmakoncentration vid steady state på 0,65 µg/ml ($n=16$) vilket var ungefär hälften så mycket som hos tidigare rökare eller patienter som aldrig rökt (1,28 µg/ml, $n=108$). Denna effekt åtföljdes av en 24 %-ig ökning av skenbar plasmaclearance för erlotinib. I en dos-eskaleringsstudie i fas I hos nuvarande rökande patienter med icke-småcellig lungcancer, visade farmakokinetiska analyser en ökning av erlotinibexponeringen vid steady state som var proportionell mot given dos av Tarceva från 150 mg till den maximalt tolererade dosen 300 mg. Dalvärdet i plasmakoncentration vid steady state var 1,22 µg/ml ($n=17$) vid dosen 300 mg hos nuvarande rökare i denna studie. Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1. Baserat på resultaten från farmakokinetiska studier bör rökare rådas att sluta röka under behandling med Tarceva eftersom plasmakoncentrationerna annars kan reduceras.

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

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

Pediatrik population

Det finns inga särskilda studier på pediatrika patienter.

Äldre population

Det finns inga särskilda studier på äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Erlotinib uppvisade negativa resultat i konventionella genotoxicitetsstudier. Karcinogenicitetsstudier med erlotinib under två år med råtta och mus var negativa upp till exponeringar överstigande human terapeutisk exponering (upp till 2-faldigt respektive 10-faldigt högre, baserat på C_{max} och /eller AUC).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Natriumstärkelseglykolat Typ A

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat (E470b)

Tabletthölje

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Hypromellos (E464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC blister täckt med aluminiumfolie innehållande 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 19 september 2005

Datum för senaste förnyat godkännande: 2 juli 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter
erlotinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/311/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

tarceva 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter
erlotinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter
erlotinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/311/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

tarceva 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter
erlotinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter
erlotinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/311/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

tarceva 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter
erlotinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tarceva 25 mg filmdragerade tabletter
Tarceva 100 mg filmdragerade tabletter
Tarceva 150 mg filmdragerade tabletter
erlotinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tarceva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tarceva
3. Hur du tar Tarceva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tarceva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tarceva är och vad det används för

Tarceva innehåller den aktiva substansen erlotinib. Tarceva är ett läkemedel som används för behandling av cancer genom att förhindra aktiviteten av ett protein som kallas för epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR). Detta protein är känt för att vara involverat i tillväxten och spridningen av cancerceller.

Tarceva används till vuxna. Detta läkemedel kan förskrivas till dig om du har icke-småcellig lungcancer på ett framskridet stadium. Det kan förskrivas som initial behandling eller som behandling om din sjukdom är i stort sett oförändrad efter initial cellgiftsbehandling förutsatt att dina cancerceller har specifika EGFR-mutationer. Det kan också förskrivas om tidigare cellgiftsbehandling inte har kunnat stoppa din sjukdom.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Tarceva

Ta inte Tarceva

- om du är allergisk mot erlotinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

- om du tar andra läkemedel som kan öka eller minska mängden erlotinib i ditt blod eller påverka effekten av erlotinib (t ex läkemedel mot svamp såsom ketokonazol (förutom schampo), proteashämmare, erytromycin, klaritromycin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, rifampicin, ciprofloxacin, omeprazol, ranitidin, johannesört eller proteasomhämmare), tala med din läkare. I vissa fall kan dessa läkemedel minska effekten eller öka biverkningarna av Tarceva och din läkare måste eventuellt justera din behandling. Din läkare kan eventuellt undvika att behandla dig med dessa läkemedel under din Tarcevabehandling.
- om du tar antikoagulantia (läkemedel som bidrar till att förhindra blodproppar eller att blodet lever sig t ex warfarin) kan Tarceva öka din tendens att blöda. Tala med din läkare, han kommer regelbundet att behöva undersöka dig med några blodprover.
- om du tar statiner (mediciner som sänker kolesterolvärdet i blodet), kan Tarceva öka risken för statinrelaterade muskelproblem, vilka i sällsynta fall kan leda till allvarlig nedbrytning av muskler (rabdomyolys) vilket leder till njurskada, tala med din läkare.
- om du använder kontaktlinser och/eller om du tidigare har haft ögonproblem såsom svårt torra ögon, inflammation eller sår i ögats främre del (kornea) ska du tala om det för din läkare.

Se även nedan ”Andra läkemedel och Tarceva”

Du ska informera din läkare:

- om du plötsligt får andningssvårigheter förknippade med hosta eller feber eftersom din läkare kan behöva behandla dig med andra läkemedel och avbryta din Tarcevabehandling;
- om du har diarré eftersom din läkare kan behöva behandla dig med läkemedel mot diarré (t ex loperamid);
- omedelbart om du har svår eller ihållande diarré, illamående, aptitlöshet eller kräkningar eftersom din läkare kan behöva avbryta din Tarcevabehandling och du kan behöva sjukhusvård;
- om du har allvarlig smärta i buken, allvarliga blåsor eller huden flagnar. Din läkare kan behöva avbryta eller avsluta din behandling.
- om du utvecklar akut eller förvärrad rodnad och smärta i ögat, ökat tårflöde, dimsyn och/eller ljuskänslighet, kontakta din läkare eller sjuksköterska omedelbart eftersom du kan behöva akut vård (se Eventuella biverkningar nedan).
- om du också tar en statin och märker oförklarlig muskelsmärta, ömhet, svaghet eller kramper. Din läkare kan behöva avbryta eller avsluta din behandling.

Se även avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Lever- eller njursjukdom

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

Rubbning av glukuronidering såsom Gilberts sjukdom

Tala om för din läkare om du har Gilberts sjukdom eller någon annan rubbning av glukuronidering.

Rökning

Du bör sluta röka när du behandlas med Tarceva eftersom rökning kan minska mängden av ditt läkemedel i blodet.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Tarceva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tarceva med mat och dryck

Ta inte Tarceva tillsammans med mat. Se även avsnitt 3 ”Hur du tar Tarceva”.

Graviditet och amning

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

Amma inte om du behandlas med Tarceva och under minst 2 veckor efter att du tagit den sista tablett.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Tarceva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Tarceva innehåller ett socker som kallas laktosmonohydrat.

Om du har informerats av din läkare att du inte tål vissa typer av socker, kontakta din läkare innan du tar Tarceva.

3. Hur du tar Tarceva

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

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

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

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

Om du tar mera Tarceva än vad du borde

Kontakta din läkare eller apotekspersonal omedelbart.

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

Om du har glömt att ta Tarceva

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

Om du slutar att ta Tarceva

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

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkaren så snart som möjligt om du får någon av följande biverkningar. I vissa fall kan din läkare behöva minska din dos av Tarceva eller avbryta behandlingen:

- Diarré eller kräkningar (mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer). Ihållande och svår diarré kan medföra låga nivåer av kalium i blodet och försämra din njurfunktion, framförallt om du samtidigt får annan cellgiftsbehandling. Om du upplever svår eller ihållande diarré, **kontakta din läkare omedelbart** eftersom du kan behöva sjukhusvård.
- Ögonirritation på grund av horn- och/eller bindhinneinflammation (mycket vanlig: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) och keratit (hornhinneinflammation) (vanlig: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- En form av lungsjukdom som kallas interstitiell lungsjukdom (mindre vanlig hos europeiska patienter; vanlig hos japanska patienter: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer i Europa och upp till 1 av 10 personer i Japan). Denna sjukdom kan också förknippas med det naturliga förloppet av ditt medicinska tillstånd och kan i vissa fall vara dödlig. Om du får symtom såsom plötsliga andningssvårigheter förknippade med hosta och feber kontakta din läkare omedelbart, eftersom du kan lida av denna sjukdom. Din läkare kan besluta att avsluta din behandling med Tarceva.
- Perforationer i magtarmkanalen har observerats (mindre vanlig: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer). Tala om för din läkare om du har svår smärta i buken. Tala också om för läkaren om du haft magsår eller divertikulär sjukdom tidigare, eftersom det kan öka denna risk.
- I sällsynta fall har leversvikt observerats (sällsynt: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer). Om dina blodprover tyder på allvarliga förändringar av din leverfunktion kan din läkare behöva avbryta din behandling.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Hudutslag kan uppträda eller försämrats på solexponerade ytor. Om du exponeras för sol, kan skyddande klädsel och/eller användning av solskyddsmedel (t.ex. mineralinnehållande) vara lämpligt.
- Infektion
- Aptitlöshet, viktnedgång
- Depression
- Huvudvärk, förändrad känslighet i huden eller domningar i armar och ben
- Andningssvårigheter, hosta
- Illamående
- Irritation i munnen
- Magsmärta, magbesvär, väderspänning
- Onormala leverfunktionsvärden
- Klåda, torr hud och håravfall
- Trötthet, feber, frossa

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Näsblödningar
- Blödning från magen eller tarmarna
- Inflammatoriska reaktioner runt fingernaglar
- Inflammation i hårsäckar
- Akne
- Hudsprickor (hudfissurer)

- Nedsatt njurfunktion (när Tarceva ges utanför godkänd indikation i kombination med kemoterapi)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Förändringar av ögonfransar
- Ökad behåring med manligt mönster på kroppen och i ansiktet
- Förändringar av ögonbryn
- Sköra och lösa naglar

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer):

- Rodnade eller smärtsamma handflator eller fotsulor (hand-fot syndromet)

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Fall med sårbildning eller perforation av hornhinnan
- Allvarliga blåsor eller flagning av huden (kan tyda på Stevens-Johnson syndrom)
- Inflammation i den färgade delen av ögat

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tarceva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen** i Tarceva är erlotinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg, 100 mg eller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid) beroende på styrkan.
- **Övriga innehållsämnen** är:
Tablettkärna: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat typ A, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (se även avsnitt 2 för laktosmonohydrat och natrium).
Tabletthölje: hypromellos, hydroxipropylcellulosa, titandioxid, makrogol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tarceva 25 mg tillhandahålls som en vit till gulaktig, rund, filmdragerad tablett med ”T 25” ingraverat på ena sidan och finns tillgänglig i förpackningar om 30 tabletter.

Tarceva 100 mg tillhandahålls som en vit till gulaktig, rund, filmdragerad tablett med ”T 100” ingraverat på ena sidan och finns tillgänglig i förpackningar om 30 tabletter.

Tarceva 150 mg tillhandahålls som en vit till gulaktig, rund, filmdragerad tablett med ”T 150” ingraverat på ena sidan och finns tillgänglig i förpackningar om 30 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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 - 1 279 4500

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 (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.