LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tarceva 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tarceva 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tarceva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tarceva 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg erlotinibia (erlotinibihydrokloridina).

Tarceva 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg erlotinibia (erlotinibihydrokloridina).

Tarceva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg erlotinibia (erlotinibihydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tarceva 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen 25 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27,43 mg laktoosimonohydraattia.

Tarceva 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 69,21 mg laktoosimonohydraattia.

Tarceva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 103,82 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tarceva 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”T 25”.

Tarceva 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”T 100”.

Tarceva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”T 150”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC)
Tarceva on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi paikallisesti levinneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon potilaille, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita.

Tarceva on myös tarkoitettu ylläpitohoitoon heti ensimmäisessä linjassa annetun solunsalpaajahoidon jälkeen paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita ja joiden tauti on stabiili ensimmäisessä linjassa annetun solunsalpaajahoidon jälkeen.

Tarceva on tarkoitettu myös paikallisesti levinneen tai metastasoituneen NSCLC:n hoitoon, kun vähintään yksi aikaisempi solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi. Tarceva on tarkoitettu potilaille, joiden kasvaimessa ei ole aktivoivia EGFR-mutaatioita, silloin kun muiden hoitovaihtoehtojen ei katsota sopivan potilaalle.

Määrättäessä Tarcevaa on huomioitava tekijät, jotka vaikuttavat elinajan pidentymiseen.

Hoidosta ei ole osoitettu saatavan elinaikahyötyä eikä muitakaan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia potilaille, joiden kasvaimet ovat epidermaalinen kasvutekijäreseptori (EGFR) -IHC-negatiivisia (ks. kohta 5.1).

Haimasyöpä
Tarceva on tarkoitettu yhdessä gemsitabiinin kanssa metastasoituneen haimasyövän hoitoon.

Määrättäessä Tarcevaa on huomioitava tekijät, jotka vaikuttavat elinajan pidentymiseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Paikallisesti edennyttä tautia sairastavilla potilailla elinaikahyötyä ei ole osoitettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Tarceva-hoito tulee toteuttaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
EGFR-mutaatiotestaus on tehtävä hyväksyttyjen käyttöaiheiden mukaisesti (ks. kohta 4.1).

Tarcevan suositeltu vuorokausiannos on 150 mg, joka otetaan vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen.

Haimasyöpä
Tarcevan suositeltu vuorokausiannos on 100 mg, joka otetaan vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa (ks. gemsitabiinin valmisteyhteenvedosta käyttö haimasyövän hoidossa).
Jos potilaalla ei esiinny ihottumaa ensimmäisten 4–8 hoitoviikon aikana, Tarceva-hoidon jatkaminen on arvioitava uudelleen (ks. kohta 5.1).

Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, annosta on pienennettävä 50 mg kerrallaan (ks. kohta 4.4).
Tarcevaa on saatavana vahvuuksina 25 mg, 100 mg ja 150 mg.
Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jos samanaikaisesti annetaan CYP3A4-substraatteja tai muita CYP3A4-entsyymin toimintaa muuttavia aineita (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta
Erlotinibi eliminoituu metaboloitumalla maksassa ja erittymällä sappeen. Erlotinibialtistus oli samanlainen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh pistemäärä 7–9) verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, jos Tarcevaa annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annoksen pienentämistä tai Tarceva-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos vakavia haittavaikutuksia esiintyy. Erlotinibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu vaikeaa maksan toimintahäiriötä (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT > 5 x ULN) sairastavilla potilailla. Tarcevan käyttöä ei suositella vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Erlotinibin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (seerumin kreatiniini > 1,5 x normaalialueen yläraja). Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tarcevaa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat
Erlotinibin turvallisuutta ja tehoa hyväksyttyihin käyttöaiheisiin ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Tarcevaa ei suositella pediatrisille potilaille.

Tupakoijat
Tupakoinnin on osoitettu vähentävän erlotinibialtistusta 50–60 %:lla. Korkeimmat siedetyt Tarceva-annokset ovat olleet 300 mg tupakoivilla NSCLC-potilailla. Potilailla, jotka jatkavat tupakointia, 300 mg:n annoksen ei todettu parantavan toisen linjan hoidon tehoa solunsalpaajahoidon epäonnistuttua verrattuna suositeltuun 150 mg:n annokseen. 300 mg:n ja 150 mg:n annosten turvallisuutta koskevat tiedot olivat verrannolliset. Suurempia erlotinibiannoksia saaneilla potilailla todettiin kuitenkin ihottuman, interstitiaalisen keuhkosairauden ja ripulin ilmaantuvuuden numeerista lisääntymistä. Tupakoitsijoita on neuvottava lopettamaan tupakointi (ks. kohdat 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys erlotinibille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EGFR-mutaatiostatuksen arviointi
Kun Tarcevaa harkitaan paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon tai ylläpitohoitoon, on tärkeää, että potilaan EGFR-mutaatiostatus määritetään.

EGFR-mutaatiostatus on määritettävä paikallisen hoitokäytännön mukaan joko kudosnäytteestä saatavasta kasvaimen DNA:sta tai verinäytteestä (plasmasta) saatavasta verenkierrossa olevasta vapaasta DNA:sta (circulating free DNA, cfDNA) EGFR-mutaatiostatuksen määrittämiseen sopivaksi osoitetulla validoidulla, robustilla, luotettavalla ja herkällä testillä, jolla on ennalta määritelty kynnysarvo.

Jos käytetään plasmaan perustuvaa cfDNA-testiä ja aktivoivien mutaatioiden testitulos on negatiivinen, on tehtävä mahdollisuuksien mukaan kudostesti, koska plasmaan perustuvat testit voivat antaa väärän negatiivisen tuloksen.

Tupakoijat
Tupakoitsijoita tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi, sillä tupakoitsijoilla plasman erlotinibipitoisuudet alenevat tupakoimattomiin verrattuna. Pitoisuuden pienentyminen on todennäköisesti kliinisesti merkityksellistä (ks. kohdat 4.2, 4.5, 5.1 ja 5.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus
Potilailla, jotka ovat saaneet Tarcevaa ei-pienisoluisen keuhkosyövän, haimasyövän tai muiden pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten hoitoon, on raportoitu melko harvoin interstitiaalisen keuhkosairauden (ILD) kaltaisia tapahtumia ja myös niihin liittyneitä kuolemantapauksia. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoa koskevassa keskeisessä BR.21-tutkimuksessa ILD:n ilmaantuvuus oli Tarceva-ryhmässä sama (0,8 %) kuin plaseboryhmässä. Ei-pienisoluista keuhkosyöpää koskeneiden satunnaistettujen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä (vertailuryhmien puuttumisen takia ei otettu mukaan faasin I ja yhden hoitoryhmän faasin II tutkimuksia), ILD:n kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus Tarceva-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,9 % verrattuna 0,4 %:iin vertailuryhmien potilailla. Haimasyöpätutkimuksessa ILD:n kaltaisten

tapahtumien ilmaantuvuus oli Tarcevan ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä 2,5 % ja plaseboa ja gemsitabiinia saaneessa ryhmässä 0,4 %. Raportoituja diagnooseja epäillyissä ILD:n kaltaisissa tapahtumissa olivat pneumoniitti, sädepneumoniitti, yliherkkyydestä johtuva pneumoniitti, interstitiaalinen pneumonia, interstitiaalinen keuhkosairaus, obliteroiva bronkioliitti, keuhkofibroosi, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), alveoliitti ja keuhkoinfiltraatio. Oireiden ilmaantumisajankohta vaihteli muutamasta vuorokaudesta useisiin kuukausiin Tarceva-hoidon alkamisen jälkeen. Sekoittavat tai myötävaikuttavat tekijät olivat yleisiä, ja niitä olivat esimerkiksi samanaikainen tai aikaisempi solunsalpaajahoito, aikaisempi sädehoito, taustalla oleva parenkymaalinen keuhkosairaus, metastasoitunut keuhkosairaus ja keuhkoinfektiot. ILD:n ilmaantuvuus oli suurempi Japanissa tehdyissä tutkimuksissa mukana olleilla potilailla (noin 5 %; kuolleisuusaste 1,5 %).

Jos potilaalle ilmaantuu äkillisesti uusia ja/tai eteneviä selittämättömiä keuhko-oireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, Tarceva-hoito on keskeytettävä diagnostisen arvioinnin ajaksi. Erlotinibilla ja gemsitabiinilla samanaikaisesti hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen ILD:n kaltaisen toksisuuden kehittymisen vuoksi. Jos ILD diagnosoidaan, Tarceva-hoito on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Ripuli, elimistön kuivuminen, elektrolyyttihäiriö ja munuaisten vajaatoiminta
Ripulia on todettu noin 50 %:lla Tarceva-hoitoa saaneista potilaista, mikä sisältää hyvin harvinaiset kuolemaan johtaneet tapaukset. Kohtalaista tai vaikeaa ripulia tulisi hoitaa esimerkiksi loperamidilla. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen joissakin tapauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa annoksia pienennettiin 50 mg kerrallaan. Annoksen pienentämistä 25 mg kerrallaan ei ole tutkittu. Jos potilaalla esiintyy vaikeaa tai jatkuvaa ripulia, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai oksentelua, johon liittyy kuivumista, Tarceva-hoito on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito nestevajauksen korjaamiseksi (ks. kohta 4.8). Hypokalemiaa ja munuaisten vajaatoimintaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu harvoin. Jotkut tapauksista olivat seurausta ripulista, oksentelusta ja/tai anoreksiasta johtuvasta vakavasta elimistön kuivumisesta, kun taas osassa tapauksista sekoittavana tekijänä oli samanaikainen solunsalpaajahoito. Mikäli ripuli on vakavaa, jatkuvaa tai johtaa elimistön kuivumiseen, Tarceva-hoito tulisi keskeyttää ja ryhtyä tehokkaisiin toimenpiteisiin potilaan nesteyttämiseksi laskimonsisäisesti. Erityisesti tulisi kiinnittää huomiota potilaisiin, joilla on näitä haittavaikutuksia pahentavia riskitekijöitä (etenkin samanaikaiset kemoterapiat ja muut lääkitykset, oireet tai sairaudet, tai muut ennalta altistavat tekijät mukaan lukien korkea ikä). Lisäksi munuaisten toimintaa ja seerumin elektrolyyttejä (mukaan lukien kalium) tulisi tarkkailla potilailla, joilla on elimistön kuivumisriski.

Maksatoksisuus
Tarceva-hoidon aikana on raportoitu vakavia lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien hepatiittia, akuuttia hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia). Riskitekijöitä voivat olla olemassa oleva maksasairaus tai samanaikaiset maksatoksiset lääkitykset. Maksan toiminnan testausta suositellaan säännöllisin väliajoin Tarceva-hoidon aikana. Maksan toiminnan seurannan pitää olla tiheämpää potilailla, joilla on olemassa oleva maksan vajaatoiminta tai sappitietukos. Jos potilas raportoi maksavaurioon mahdollisesti viittaavia oireita, kliiniset tutkimukset ja maksan toimintaa mittaavat testit on tehtävä viipymättä. Tarcevan anto on keskeytettävä, jos maksan toiminnassa tapahtuu vakavia muutoksia (ks. kohta 4.8). Tarcevan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Ruoansulatuskanavan perforaatio
Tarcevalla hoidetuilla potilailla on suurentunut riski saada ruoansulatuskanavan perforaatio, joka havaitaan harvoin (mukaan lukien muutamat kuolemaan johtaneet tapaukset). Riski on suurentunut potilailla, jotka saavat samanaikaisesti verisuonten kasvua estäviä lääkkeitä, kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä ja/tai taksaanipohjaisia solunsalpaajia tai joilla on ollut divertikkeleitä, maha- tai pohjukaissuolihaava. Tarceva-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle muodostuu ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.8).

Rakkulaiset ja hilseilyä tai ihon kuoriutumista aiheuttavat iho-oireet
Rakkulaisia ja hilseileviä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia iho-oireita on raportoitu. Hyvin harvoissa tapauksissa on ollut viitteitä Stevens–Johnsonin oireyhtymästä tai toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä, jotka olivat joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Tarceva-hoito on keskeytettävä tai lopetettava, jos potilaalle muodostuu vaikeita rakkulaisia, hilseileviä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia iho-oireita. Potilaat, joilla on rakkulaisia ja hilseileviä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia ihosairauksia, on testattava ihoinfektion varalta, ja heitä on hoidettava paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Silmäoireet
Jos potilaalla on sarveiskalvontulehduksen akuutteja tai pahenemiseen viittaavia löydöksiä tai oireita, esimerkiksi silmätulehdusta, kyynelvuotoa, valoherkkyyttä, näön hämärtymistä, silmäkipua ja/tai silmän punoitusta, hänet on viipymättä ohjattava silmälääkärin arvioon. Jos diagnoosina on haavainen sarveiskalvontulehdus, Tarceva-hoito on keskeytettävä tai lopetettava. Jos diagnoosina on sarveiskalvontulehdus, hoidon jatkamisen hyötyjä ja riskejä on arvioitava huolella. Tarcevaa on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt sarveiskalvontulehdusta, haavaista sarveiskalvontulehdusta tai vaikeaa kuivasilmäisyyttä. Piilolasien käyttö on myös riskitekijä sarveiskalvontulehdukselle ja haavautumille. Hyvin harvoissa tapauksissa Tarcevalla hoidetuilla potilailla on raportoitu sarveiskalvon perforaatiota tai haavautumia (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
Voimakkaat CYP3A4-induktorit voivat heikentää erlotinibin tehoa, kun taas voimakkaat CYP3A4-estäjät voivat lisätä toksisuutta. Tämäntyyppisten aineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Muut yhteisvaikutukset
Erlotinibille on ominaista liukoisuuden väheneminen, jos pH on yli 5. Ruoansulatuskanavan yläosan pH:ta muuttavat lääkkeet, kuten protonipumpun estäjät, H_2-salpaajat ja antasidit, saattavat muuttaa erlotinibin liukoisuutta ja siten sen biologista hyötyosuutta. Annettaessa Tarcevaa samanaikaisesti tämän tyyppisten lääkkeiden kanssa annoksen nosto ei todennäköisesti kompensoi altistuksen pienenemistä. Erlotinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Erlotinibin käyttöä yhdessä H_2-salpaajien ja antasidien kanssa ei ole tutkittu. Biologisen hyötyosuuden aleneminen on kuitenkin todennäköistä ja siksi tällaisten yhdistelmien käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Jos antasidien käyttö on välttämätöntä Tarceva-hoidon aikana, kyseinen lääke tulisi ottaa vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä Tarceva-annosta tai 2 tuntia sen jälkeen.

Apuaineet
Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli Tarceva-valmisteen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Erlotinibi ja muut CYP-substraatit
Erlotinibi on voimakas CYP1A1:n estäjä, kohtalainen CYP3A4:n ja CYP2C8:n estäjä sekä voimakas UGT1A1-entsyymin katalysoiman glukuronidaation estäjä *in vitro*.
Voimakkaan CYP1A1:n eston fysiologista merkitystä ei tunneta, sillä CYP1A1-entsyymin esiintyminen ihmiskudoksissa on hyvin harvinaista.

Annettaessa erlotinibia samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa, joka on kohtalainen CYP1A2:n inhibiittori, erlotinibialtistus (AUC) lisääntyi merkitsevästi (39 %), kun taas maksimipitoisuuden (C_{max}) muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Myös altistus aktiiviselle metaboliitille lisääntyi (AUC

noin 60 % ja C_{max} 48 %). Näiden lisäysten kliinistä merkitystä ei tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, kun erlotinibia annetaan yhdessä siprofloksasiinin tai potentin CYP1A2:n inhibiittorin (esim. fluvoksamiini) kanssa. Jos potilaalla esiintyy erlotinibiin liittyviä haittavaikutuksia, erlotinibiannosta voidaan alentaa.

Tarcevan anto ennen tai samanaikaisesti tyypillisten CYP3A4:n substraattien (midatsolaamin ja erytromysiinin) kanssa ei muuttanut näiden puhdistumaa, mutta näytti vähentävän suun kautta otetun midatsolaamin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Eräässä toisessa kliinisessä tutkimuksessa erlotinibi ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun CYP3A4/2C8-substraatin, paklitakselin, farmakokinetiikkaan. Merkittävät vaikutukset muiden CYP3A4:n substraattien puhdistumaan ovat siksi epätodennäköisiä.

Glukuronidaation esto voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT1A1:n substraatteja ja poistuvat yksinomaan tämän reitin kautta. Potilailla, joilla UGT1A1:n pitoisuus on alhainen tai joilla on perinnöllinen glukuronidaatiohäiriö (esim. Gilbertin tauti), saattaa esiintyä kohonneita seerumin bilirubiiniarvoja. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Erlotinibi metaboloituu maksassa maksan sytokromientsyymien, pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP1A2:n, välityksellä. Maksan ulkopuolella tapahtuva metabolia, CYP3A4-entsyymin välityksellä suolistossa, CYP1A1:n välityksellä keuhkoissa ja CYP1B1:n välityksellä kasvainkudoksessa, vaikuttaa mahdollisesti myös erlotinibin metaboliseen puhdistumaan. Yhteisvaikutuksia voi esiintyä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä tai ovat niiden estäjiä tai induktoreita.

CYP3A4:n voimakkaat estäjät vähentävät erlotinibin metaboliaa ja suurentavat erlotinibin pitoisuutta plasmassa. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa erlotinibia annettiin yhtaikaa voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin (200 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan) kanssa, erlotinibialtistus suureni (AUC 86 % ja C_{max} 69 %). Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta, jos erlotinibi yhdistetään voimakkaaseen CYP3A4:n estäjään, kuten sienilääkkeinä käytettäviin atsolijohdoksiin (ketokonatsoliin, itrakonatsoliin, vorikonatsoliin), proteaasinestäjiin, erytromysiiniin tai klaritromysiiniin. Erlotinibiannosta on pienennettävä tarvittaessa, varsinkin havaittaessa toksisia vaikutuksia.

CYP3A4:n voimakkaat induktorit tehostavat erlotinibin metaboliaa ja pienentävät merkittävästi erlotinibin pitoisuutta plasmassa. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa erlotinibia annettiin yhtaikaa voimakkaan CYP3A4:n induktorin, rifampisiinin (600 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) kanssa, erlotinibin AUC:n mediaani pieneni 69 %. Rifampisiinin anto samanaikaisesti Tarcevan 450 mg:n kerta-annoksen kanssa johti erlotinibialtistuksen (AUC) keskiarvoon, joka oli 57,5 % Tarcevan 150 mg:n kerta-annoksen keskiarvosta, kun Tarceva annettiin ilman rifampisiinihoitoa. Tarcevan käyttöä samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien kanssa tulee siksi välttää. Jos potilaita on tarpeen hoitaa samanaikaisesti Tarcevalla ja potentilla CYP3A4:n induktorilla, kuten rifampisiinilla, annoksen lisäämistä 300 mg:aan tulisi harkita seuraten samalla tarkasti hoidon vaikutusta potilaiden turvallisuuteen (mukaan lukien munuaisten ja maksan toiminta sekä seerumin elektrolyytit). Jos potilaat sietävät hoitoa hyvin yli 2 viikon ajan, annoksen lisäämistä 450 mg:aan voidaan harkita tarkan turvallisuusseurannan jatkuessa. Myös muut induktorit, esimerkiksi fenytoiini, karbamatsepiini, barbituraatit tai mäkikuisma (*hypericum perforatum*) saattavat pienentää altistusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos näitä lääkeaineita annetaan yhtaikaa erlotinibin kanssa. Mikäli mahdollista, olisi harkittava muita vaihtoehtoisia hoitoja, joilla ei ole voimakasta CYP3A4-entsyymiä indusoivaa vaikutusta.

<u>Erlotinibi ja kumariiniantikoagulantit</u>
Tarcevalla hoidettavilla potilailla on raportoitu yhteisvaikutuksia kumariiniantikoagulanttien kanssa varfariini mukaan luettuna. Tästä on seurannut INR-arvojen (International Normalized Ratio) nousua ja lisääntyneitä verenvuototapahtumia, jotka ovat muutamissa tapauksissa johtaneet kuolemaan. Kumariiniantikoagulantteja saavia potilaita on tarkkailtava säännöllisesti tromboplastiiniajan tai INR-arvon muutosten havaitsemiseksi.

Erlotinibi ja statiinit
Tarcevan ja statiinin yhtäaikainen käyttö saattaa lisätä riskiä statiinin aiheuttamalle myopatialle mukaan lukien rabdomyolyysi, jota on havaittu harvoin.

Erlotinibi ja tupakoijat
Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tupakoivia potilaita verrattiin tupakoimattomiin, havaittiin tupakoivilla potilailla merkittävä 2,8-kertainen alenema AUC_{inf}-arvossa 24 tuntia Tarcevan annon jälkeen. Vastaava alenema tupakoivien potilaiden C_{max}-arvossa oli 1,5-kertainen sekä plasmapitoisuus pieneni 9-kertaisesti. Tämän vuoksi tupakointia jatkavia potilaita tulisi kannustaa lopettamaan tupakointi mahdollisimman aikaisessa vaiheessa ennen Tarceva-hoidon aloittamista, koska muutoin plasman erlotinibipitoisuudet saattavat pienentyä. CURRENTS-tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella suuremmasta 300 mg:n erlotinibiannoksesta ei havaittu aktiivisesti tupakoivilla potilailla olevan hyötyä suositeltuun 150 mg:n annokseen verrattuna. 300 mg:n ja 150 mg:n annosten turvallisuutta koskevat tiedot olivat verrannolliset. Suurempia erlotinibiannoksia saaneilla potilailla todettiin kuitenkin ihottuman, interstitiaalisen keuhkosairauden ja ripulin ilmaantuvuuden numeerista lisääntymistä (ks. kohdat 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

Erlotinibi ja P-glykoproteiinin estäjät
Erlotinibi on lääkeaineita kuljettavan P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin estäjien, kuten siklosporiinin ja verapamiilin, käyttö samanaikaisesti erlotinibin kanssa saattaa johtaa erlotinibin muuttuneeseen jakautumiseen ja/tai eliminaatioon. Tämän yhteisvaikutuksen merkitystä esimerkiksi keskushermoston toksisuuden kannalta ei ole selvitetty. Tällaisissa tilanteissa on noudatettava varovaisuutta.

Erlotinibi ja pH:ta muuttavat lääkevalmisteet
Erlotinibille on ominaista liukoisuuden väheneminen, jos pH on yli 5. Ylemmän ruoansulatuskanavan pH:ta muuttavat lääkkeet saattavat vaikuttaa erlotinibin liukoisuuteen ja siten sen biologiseen hyötyosuuteen. Erlotinibin anto samanaikaisesti omepratsolin kanssa, joka on protonipumpun estäjä, vähensi erlotinibialtistusta (AUC) 46 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 61 %. T_{max}-arvo tai puoliintumisaika eivät muuttuneet. Tarcevan ja ranitidiini 300 mg:n (H2-reseptorin antagonisti) samanaikainen annostelu alensi erlotinibialtistusta (AUC) 33 %:lla ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 54 %:lla. Annoksen nostaminen ei todennäköisesti kompensoi altistuksen pienenemistä, jos Tarcevaa annostellaan samanaikaisesti tämän tyyppisten lääkkeiden kanssa. Kun Tarceva annosteltiin 2 tuntia ennen ranitidiini 150 mg:n annosta tai 10 tuntia sen jälkeen (kahdesti päivässä), erlotinibialtistus (AUC) aleni vain 15 %:lla ja maksimipitoisuus (C_{max}) vain 17 %:lla. Antasidien vaikutusta erlotinibin imeytymiseen ei ole tutkittu, mutta imeytyminen saattaa huonontua ja siten johtaa plasmapitoisuuksien alenemiseen. Yhteenvetona voidaan todeta, että erlotinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos antasidien käyttö on välttämätöntä Tarceva-hoidon aikana, kyseinen lääke on otettava vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä Tarceva-annosta tai 2 tuntia sen jälkeen. Jos ranitidiinin käyttöä harkitaan, se on annosteltava porrastetusti, esimerkiksi Tarceva otetaan joko vähintään 2 tuntia ennen ranitidiiniannosta tai 10 tuntia sen jälkeen.

Erlotinibi ja gemsitabiini
Ib-faasin tutkimuksessa gemsitabiini ei vaikuttanut merkittävästi erlotinibin farmakokinetiikkaan eikä erlotinibilla ollut merkittäviä vaikutuksia gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

Erlotinibi ja karboplatiini/paklitakseli
Erlotinibi nostaa platinapitoisuuksia. Kliinisessä tutkimuksessa erlotinibin käyttö samanaikaisesti karboplatiinin ja paklitakselin kanssa johti platinan AUC_{0-48}-kokonaisarvon kasvuun 10,6 %:lla. Vaikka nousu on tilastollisesti merkitsevä, eron suuruusluokkaa ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Kliinisessä käytössä saattaa olla muita samanaikaisesti vaikuttavia tekijöitä (kuten munuaisten vajaatoiminta), jotka johtavat lisääntyneeseen karboplatiinialtistukseen. Karboplatiinilla tai paklitakselilla ei ollut merkittäviä vaikutuksia erlotinibin farmakokinetiikkaan.

Erlotinibi ja kapesitabiini
Kapesitabiini saattaa nostaa erlotinibipitoisuuksia. Kun erlotinibia annettiin yhdessä kapesitabiinin kanssa, erlotinibin AUC kasvoi tilastollisesti merkitsevästi ja C_{max}-arvo lähes merkitsevästi verrattuna toiseen tutkimukseen, jossa annettiin ainoastaan erlotinibia. Erlotinibilla ei ollut merkittäviä vaikutuksia kapesitabiinin farmakokinetiikkaan.

Erlotinibi ja proteasomin estäjät
Proteasomin estäjien, kuten bortetsomibin, voidaan vaikutusmekanisminsa takia odottaa vaikuttavan EGFR-estäjien, erlotinibi mukaan lukien, tehoon. Tätä vaikutusta tukevat vähäiset kliiniset tiedot sekä prekliiniset tutkimukset, joissa proteasomin on todettu aiheuttavan EGFR:n hajoamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Erlotinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu merkkejä teratogeenisuudesta tai poikkeavasta synnytyksestä. Raskauteen liittyviä haittavaikutuksia ei kuitenkaan voida poissulkea, koska eläinkokeissa on havaittu lisääntynyttä alkion/sikiön kuolleisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tunneta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista Tarceva-hoidon aikana. Asianmukaisia ehkäisymenetelmiä on käytettävä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa raskauden aikana vain, jos mahdollinen äidin saama hyöty on suurempi kuin sikiölle aiheutuva haitta.

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö erlotinibi ihmisen rintamaitoon. Tarcevan vaikutusta maidontuotantoon tai sen erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Koska hoidosta imetettävälle lapselle mahdollisesti aiheutuvaa haittaa ei tunneta, äitejä on kehotettava lopettamaan imettäminen Tarceva-hoidon ajaksi ja vähintään 2 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä. Hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia ei voida kuitenkaan poissulkea, koska eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia hoidon vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta erlotinibi ei heikennä psyykkistä suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Tarcevan turvallisuustiedot perustuvat yli 1500 potilaaseen, jotka saivat monoterapiana vähintään yhden 150 mg:n annoksen Tarcevaa, ja yli 300 potilaaseen, jotka saivat Tarcevaa 100 mg:n tai 150 mg:n annoksina yhdessä gemsitabiinin kanssa.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (Tarceva-monoterapiahoito)

Ensilinjan hoito potilailla, joilla on EGFR-mutaatioita

Avoimeen, satunnaistettuun faasin III tutkimukseen ML20650 osallistui 154 potilasta. Tarcevan turvallisuutta ensilinjan hoidossa arvioitiin 75 NSCLC-potilaalla, joilla oli aktivoivia EGFR-mutaatioita kasvaimessa.

Tutkimuksessa ML20650 yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset Tarcevalla hoidetuilla potilailla olivat ihottuma ja ripuli. Useimmat haittavaikutukset olivat astetta 1 ja 2 eivätkä vaatineet hoitoa. Tarkat tiedot ihottuman ja ripulin vaikeusasteista ja ilmaantuvuuksista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ovat jäljempänä kohdassa Valikoitujen haittavaikutusta kuvaus.

Ylläpitohoito

Kahdessa muussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja plasebokontrolloidussa faasin III tutkimuksessa BO18192 (SATURN) ja BO25460 (IUNO) Tarcevaa annettiin ylläpitohoitona ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen. Nämä tutkimukset tehtiin yhteensä 1532 potilaalla, joilla oli edennyt, uusiutunut tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat olivat saaneet ensilinjan standardihoitona platinapohjaista solunsalpaajahoitoa.

Tutkimuksissa BO18192 ja BO25460 yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset Tarcevalla hoidetuilla potilailla olivat ihottuma ja ripuli.

Toisen linjan ja myöhempien linjojen hoito

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (BR.21; Tarcevan annostelu toisessa linjassa) yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ihottuma ja ripuli. Useimpien oireiden vaikeusasteluokka oli 1/2, eivätkä ne vaatineet erityisiä toimenpiteitä. Ihottuma ilmaantui keskimäärin 8 vuorokauden (mediaani) ja ripuli 12 vuorokauden (mediaani) kuluttua.

Haimasyöpä (Tarceva-yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa)

Keskeisessä PA.3-haimasyöpätutkimuksessa, jossa potilaat saivat Tarcevaa 100 mg:n annoksina yhdessä gemsitabiinin kanssa, yleisimmät haittavaikutukset olivat uupumus, ihottuma ja ripuli. Ihottuma ilmaantui keskimäärin 10 vuorokauden (mediaani) ja ripuli 15 vuorokauden (mediaani) kuluttua.

Haittavaikutustaulukko
Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen pelkästään Tarceva-valmisteen käytössä tai Tarcevan ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän käytössä havaittujen haittavaikutusten ilmaantuvuudesta esitetään taulukossa 1. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kunkin haittavaikutuksen esiintymistiheys esitetään seuraavaan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaituista haittavaikutuksista yleisyysluokittain

Infektiot	
Hyvin yleinen	infektio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahaluttomuus, painon lasku
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen	masennus
Hermosto	
Hyvin yleinen	neuropatia, päänsärky
Silmät	
Hyvin yleinen	silmän kuivuudesta johtuva sarveis- ja sidekalvon tulehdus

Yleinen	sarveiskalvotulehdus, sidekalvotulehdus
Melko harvinainen	silmäripsien muutokset*
Hyvin harvinainen	sarveiskalvon perforaatiot, sarveiskalvon haavauma, uveiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	hengenahdistus, yskä
Yleinen	nenäverenvuoto
Melko harvinainen	interstitiaalinen keuhkosairaus*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli*, pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat
Yleinen	ruoansulatuskanavan verenvuoto*
Melko harvinainen	ruoansulatuskanavan perforaatio*
Harvinainen	suoliston ilmakuplatauti
Maksa ja sappi	
Hyvin yleinen	poikkeavuudet maksan toimintakokeissa*
Harvinainen	maksan vajaatoiminta*, hepatiitti
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	akuutti hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	ihottuma*, kutina
Yleinen	alopesia, ihon kuivuminen, kynnenvierustulehdus, karvatuppitulehdus, akne tai aknetyyppinen ihottuma, ihon haavaumat
Melko harvinainen	hirsutismi, kulmakarvojen muutokset, hauraat ja irtoilevat kynnet, lievät ihoreaktiot, kuten hyperpigmentaatio
Harvinainen	kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia
Hyvin harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	munuaisten vajaatoiminta
Melko harvinainen	munuaistulehdus, proteinuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus, kuume, vilunpuistatukset

* Ks. lisätietoja jäljempänä kohdassa Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma
Ihottuma käsittää aknetyyppisen ihottuman. Ihottuma ilmenee yleensä lievänä tai keskivaikeana punoittavana ja märkänäppyläisenä ihottumana, joka voi ilmaantua auringolle altistuneille alueille tai pahentua näillä alueilla. Auringolle altistuvien potilaiden voi olla suositeltavaa käyttää suojaavaa vaatetusta ja/tai aurinkosuojavoidetta (esim. mineraaleja sisältävää aurinkosuojavoidetta).

Ripuli
Ripulista voi aiheutua elimistön kuivumista, hypokalemia ja munuaisten vajaatoiminta sekä kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2. Yhteenveto kussakin kliinisessä tutkimuksessa havaituista ihottuman ja ripulin ilmaantuvuudesta ja vaikeusasteesta

Tutkimus	**Käyttöaihe**	**Ihottuma (%)**					**Ripuli (%)**				
		Vaikeusaste			**Toimenpide**		**Vaikeusaste**			**Toimenpide**	
		Mikä tahansa	**3**	**4**	**Lopetus[1]**	**Muutos[2]**	**Mikä tahansa**	**3**	**4**	**Lopetus[1]**	**Muutos[2]**
ML20650	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	< 1	3
BO25460	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Haimasyöpä	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Hoidon lopetus
2 Annosmuutos

Infektio
Nämä voivat olla vaikea-asteisia infektioita, joihin liittyy tai ei liity neutropeniaa, mukaan lukien keuhkokuume, sepsis ja selluliitti.

Silmäripsien muutokset
Muutoksia ovat mm. silmäripsien sisäänkasvaminen, liikakasvu ja paksuuntuminen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus
Interstitiaaliseen keuhkosairauteen liittyy kuolemaan johtaneita tapauksia Tarceva-valmistetta ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai muiden pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten hoitoon saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4). Japanilaisilla potilailla on havaittu tavanomaista suurempi ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuskanavan verenvuoto
Ruoansulatuskanavan verenvuotoihin liittyy myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa joihinkin tapauksiin on liittynyt samanaikainen varfariinin käyttö ja joihinkin samanaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö (ks. kohta 4.5). Ruoansulatuskanavan perforaatioihin on liittynyt myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.4).

Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
Poikkeavuuksia ovat olleet suurentunut alaniiniaminotransferaasi- [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi- [ASAT] ja bilirubiinipitoisuus. Tapaukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita, luonteeltaan ohimeneviä tai niihin liittyi maksametastaaseja.

Maksan vajaatoiminta
Tähän liittyy kuolemaan johtaneita tapauksia. Riskitekijöitä voivat olla mm. potilaalla jo ennestään oleva maksasairaus tai samanaikaiset maksatoksiset lääkitykset (ks. kohta 4.4).

Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Näihin liittyy kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet
Terveet tutkimushenkilöt ovat sietäneet Tarcevaa oraalisina kerta-annoksina, joissa on ollut enintään 1000 mg ja syöpäpotilaat annoksina, joissa on ollut enintään 1600 mg erlotinibia. Terveille tutkimushenkilöille annetut toistuvat 200 mg:n annokset kahdesti vuorokaudessa olivat huonosti siedettyjä jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten perusteella suositellun annoksen ylittäminen saattaa aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia, kuten ripulia, ihottumaa ja mahdollisesti maksan aminotransferaasiarvojen nousua.

Hoito
Jos yliannostusta epäillään, Tarceva-lääkitys on keskeytettävä ja aloitettava oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EB02

Vaikutusmekanismi
Erlotinibi on ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyypin 1 (EGFR, joka tunnetaan myös nimellä HER1) tyrosiinikinaasin estäjä. Erlotinibi estää voimakkaasti EGFR:n solunsisäistä fosforylaatiota. EGFR ilmentyy terveiden solujen ja syöpäsolujen pinnalla. Ei-kliinisissä koemalleissa EGFR-fosfotyrosiinin esto johtaa solun kasvun pysähtymiseen ja/tai solukuolemaan.

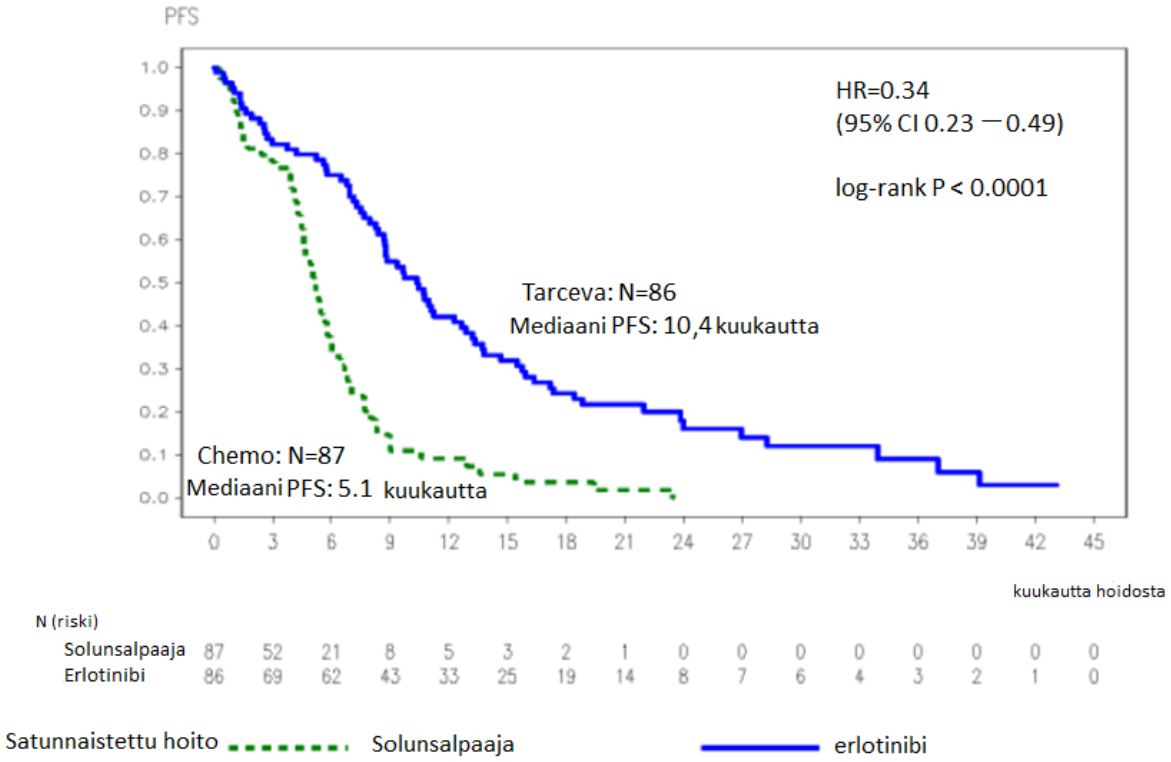
EGFR-mutaatiot saattavat aiheuttaa antiapoptoottisen ja proliferatiivisen signaalinvälitysreitin jatkuvan aktivaation. EGFR-mutaatiopositiivisissa kasvaimissa erlotinibin voimakas vaikutus perustuu erlotinibin voimakkaaseen kiinnittymiseen ATP:n sitoutumispaikkaan EGFR:n mutatoituneella kinaasialueella. Signaalinvälitysreitin estäminen estää solujen lisääntymisen ja käynnistää solukuolemat sisäisen apoptoottisen mekanismin kautta. Kasvaimen regressio havaitaan hiirimallissa, joka ilmentää näitä aktivoivia EGFR-mutaatioita.

Kliininen teho

Ensilinjan hoito NSCLC-potilaille, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita (Tarceva-monoterapiahoito)

Tarcevan teho osoitettiin avoimessa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa (ML20650, EURTAC), jossa ensilinjan NSCLC-potilailla oli aktivoivia EGFR-mutaatioita kasvaimissa. Tutkimukseen osallistui kaukaasialaisia potilaita, joilla oli metastasoitunut tai paikallisesti levinnyt NSCLC (aste IIIB ja IV). Potilaat, joiden kasvaimessa oli mutaatioita EGFR:n tyrosiinikinaasialueella (eksonissa 19 deleetio tai eksonissa 21 mutaatio), eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa tai muuta systeemistä kasvainkemoterapiaa levinneeseen tautiin. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen ryhmään, jotka saivat joko Tarceva 150 mg -valmistetta tai platinapohjaista yhdistelmähoitoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden määrittelemä PFS. Tehoa kuvaavat tulokset esitetään taulukossa 3.

Kuva 1: Kaplan–Meier-arvio tutkijoiden määrittelemästä taudin etenemisvapaa elinajasta (PFS) tutkimuksessa ML20650 (EURTAC) (cut-off: huhtikuussa 2012)



Taulukko 3: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa ML20650 (EURTAC) Tarceva verrattuna solunsalpaajahoitoon

		Tarceva	**Solun-salpaajahoito**	**Riskisuhde (95% CI)**	**p-arvo**
Suunniteltu välianalyysi (35% OS maturity) (n=153) Cut-off: elokuu 2010		n = 77	n = 76		
	Ensisijainen päätetapahtuma: taudin etenemisvapaa elinaika (PFS, mediaani, kuukausina)* tutkijoiden määrittelemä ** Riippumaton arviointilautakunta **	9,4 10,4	5,2 5,4	0,42 [0,27–0,64] 0,47 [0,27–0,78]	p < 0,0001 p = 0,003
	Paras vastetaso (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Kokonaiselinaika (OS) (kuukausina)	22,9	18,8	0,80 [0,47–1,37]	p = 0,4170
Eksplora-tiivinen analyysi (40% OS maturity) (n=173) Cut-off: tammikuu 2011		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaani, kuukausina), tutkijoiden määrittelemä	9,7	5,2	0,37 [0,27–0,54]	p < 0,0001
	Paras vastetaso (CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	OS (kuukausina)	19,3	19,5	1,04 [0,65–1,68]	p = 0,8702
Päivitetty analyysi (62% OS maturity) (n=173) Cut-off: huhtikuu 2012		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaani, kuukausina)	10,4	5,1	0,34 [0,23–0,49]	p < 0,0001
	OS*** (kuukausina)	22,9	20,8	0,93 [0,64–1,36]	p = 0,7149

CR = complete response = täydellinen vaste; PR = partial response = osittainen vaste

* Taudin etenemisen tai kuoleman riskissä havaittiin 58 %:n väheneminen

** Tutkijoiden ja riippumattoman arviointilautakunnan arvioiden yhtäpitävyys oli 70 %

*** Suurta vaihtovuorisuutta havaittiin 82 %:lla niillä solunsalpaajahaaran potilaista, jotka olivat saaneet jatkohoitoa EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjällä. Näistä potilasta kaikki paitsi kaksi olivat saaneet Tarcevaa jatkohoitona.

Ylläpitohoito NSCLC-potilaille ensilinjan solunsalpaajan jälkeen (Tarceva monoterapia-hoito)

Tarcevan ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta NSCLC-potilailla on tutkittu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (BO18192, SATURN) ensilinjan solunsalpaajan jälkeen. Tutkimukseen osallistui 889 paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavaa potilasta, joilla tauti ei ollut edennyt platinapohjaisen yhdistelmähoidon 4 syklin jälkeen. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään (1:1), jotka saivat suun kautta kerran päivässä joko Tarceva 150 mg -valmistetta tai plasebovalmistetta taudin etenemiseen asti. Ensisijaiseen päätetapahtumaan kuului taudin etenemisvapaa elinaika (PFS) kaikilla tutkimuspotilailla. Tutkimushaarojen välillä väestötilastolliset tekijät ja taudin piirteet olivat lähtötilanteessa hyvin tasapainossa. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli ECOG PS > 1 ja merkittävä maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Tässä tutkimuksessa kokonaispotilasjoukon todettiin hyötyneen hoidosta ensisijaisena päätetapahtumana olleen etenemisvapaan elinajan suhteen (HR = 0,71, p < 0,0001) sekä toissijaisena päätetapahtumana olleen kokonaiselinajan suhteen (HR = 0,81, p = 0,0088). Suurin hyöty havaittiin kuitenkin ennalta määritellyssä eksploratiivisessa analyysissä potilaista, joilla oli aktivoivia EGFR-mutaatioita (n = 49), missä todettiin merkittävä hyöty etenemisvapaan elinajan osalta (HR = 0,10, 95 % luottamusväli 0,04–0,25; p < 0,0001) ja kokonaiselinajan riskisuhteen osalta, joka oli 0,83 (95 %:n luottamusväli 0,34–2,02). EGFR-mutaatiopositiivisessa potilasjoukossa 67 % plaseboa saaneista potilaista sai toisen tai myöhemmän linjan hoitona EGFR-tyrosiinikinaasin estäjiä.

Tutkimukseen BO25460 (IUNO) osallistui 643 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt NSCLC ja joiden kasvaimissa ei ollut aktivoivia EGFR-mutaatioita (eksonissa 19 deleetio tai eksonissa 21 pistemutaatio [L858R]) ja joiden tauti ei ollut edennyt neljän hoitosyklin ajan annetun platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Tutkimuksen tavoite oli verrata kokonaiselinaikaa ensilinjan ylläpitohoitona annetun erlotinibihoidon ja taudin etenemisen aikana annetun erlotinibihoidon välillä. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaa. Kokonaiselinaika käytettäessä Tarceva-valmistetta ensilinjan ylläpitohoitona ei ollut parempi verrattuna Tarceva-valmisteen käyttöön toisen linjan hoitona, kun potilaiden kasvaimessa ei ollut aktivoivaa EGFR-mutaatiota (HR = 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,85–1,22, p = 0,82). Toissijaisessa päätetapahtumassa eli etenemisvapaassa elinajassa ei todettu eroa Tarceva-valmisteella ja plasebolla toteutetun ylläpitohoidon yhteydessä (HR = 0,94, 95 %:n luottamusväli 0,80–1,11; p = 0,48).

Tutkimuksen BO25460 (IUNO) tietojen perusteella Tarceva-valmistetta ei suositella käytettäväksi ensilinjan ylläpitohoitona potilaille, joilla ei ole aktivoivaa EGFR-mutaatiota.

NSCLC-hoito, kun vähintään yksi aikaisempi solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi (Tarceva-monoterapiahoito)

Tarcevan teho ja turvallisuus toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa osoitettiin satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (BR.21), johon osallistuneilla 731 potilaalla oli paikallisesti levinnyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin vähintään yhden solunsalpaajahoidon, joka oli osoittautunut tehottomaksi. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään (2:1), jotka saivat joko Tarcevaa 150 mg tai plasebovalmistetta suun kautta kerran päivässä. Tutkimuksen tulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika, taudin etenemisvapaa elinaika (PFS), hoitovaste, vasteen kesto, aika ennen keuhkosyöpään liittyvien oireiden (yskä, hengenahdistus ja kipu) pahenemista ja turvallisuus. Ensisijainen tulosmuuttuja oli elinaika.

Demografiset ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Noin kaksi kolmasosaa potilaista oli miehiä, ja ECOG-luokituksen mukainen toimintakyky oli lähtötilanteessa noin kolmanneksella potilaista 2 ja 9 %:lla potilaista 3. Tarceva-ryhmän potilaista 93 % ja plaseboryhmän potilaista 92 % oli saanut aikaisemmin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa, ja Tarceva-ryhmän potilaista 36 % ja plaseboryhmästä 37 % oli saanut taksaanihoitoa.

Korjattu riskisuhde kuolemalle (hazard ratio, HR) Tarceva-ryhmässä suhteessa plaseboryhmään oli 0,73 (95 %:n luottamusväli 0,60–0,87) (p = 0,001). Tarceva-ryhmän potilaista 31,2 % ja plaseboryhmän potilaista 21,5 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua. Kokonaiselinajan mediaani oli Tarceva-ryhmässä 6,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,5–7,8 kuukautta) ja plaseboryhmässä 4,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 4,1–6,3 kuukautta).

Hoidon vaikutusta kokonaiselinaikaan tutkittiin erilaisissa potilaiden alaryhmissä. Tarcevan vaikutus kokonaiselinaikaan oli samanlainen seuraavissa potilasryhmissä: lähtötason suorituskykyluokka (ECOG) 2-3 (riskisuhde 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai 0–1 (riskisuhde 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9), mies (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,6-0,9) tai nainen (riskisuhde 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,1), alle 65-vuotiaat potilaat (riskisuhde 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9) tai tätä vanhemmat potilaat (riskisuhde 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0), yksi aikaisempi hoitojakso (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai useampi kuin yksi hoitojakso (riskisuhde 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0), valkoihoiset (riskisuhde 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai aasialaiset potilaat (riskisuhde 0,61; 95 %:n luottamusväli 0,4–1,0), adenokarsinoomapotilaat (riskisuhde 0,71; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9) tai levyepiteelikarsinoomapotilaat (riskisuhde 0,67; 95 %:n luottamusväli 0,5–0,9). Sen sijaan vaikutusta kokonaiselinaikaan ei havaittu potilailla, joilla oli histologialtaan muu kasvain kuin adenokarsinooma tai levyepiteelikarsinooma (riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,7-1,5). Tarcevan vaikutus kokonaiselinaikaan oli samanlainen potilailla, joilla oli diagnoosia tehtäessä alle asteen IV sairaus (riskisuhde 0,65; 95 %:n luottamusväli 0,5-0,8) kuin potilailla, joilla oli asteen IV sairaus

(riskisuhde 0,92; 95%:n luottamusväli 0,7-1,2). Potilaat, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet, hyötyivät erlotinibista enemmän (riskisuhde 0,42; 95 %:n luottamusväli 0,28–0,64) verrattuna nykyisiin tupakoitsijoihin tai aikaisemmin tupakoineisiin potilaisiin (riskisuhde 0,87; 95 %:n luottamusväli 0,71–1,05).
Niillä 45 %:lla potilaista, joiden kasvainten EGFR-status tunnettiin, riskisuhde oli EGFR-positiivisten potilaiden osalta 0,68 (95 %:n luottamusväli 0,49–0,94) ja EGFR-negatiivisten osalta 0,93 (95 %:n luottamusväli 0,63–1,36). EGFR-status määritettiin immunohistokemiallisesti käyttäen EGFR pharmDx -systeemiä. EGFR-negatiiviseksi määriteltiin tapaukset, joissa alle 10 % kasvainsoluista värjäytyi. Muilla 55 %:lla potilaista, joilla EGFR-statusta ei tunnettu, riskisuhde oli 0,77 (95 %:n luottamusväli 0,61–0,98).

Taudin etenemisvapaan elinajan mediaani oli Tarceva-ryhmässä 9,7 viikkoa (95 %:n luottamusväli 8,4–12,4 viikkoa) ja plaseboryhmässä 8,0 viikkoa (95 %:n luottamusväli 7,9–8,1 viikkoa).

RECIST-kriteereihin perustuva objektiivinen hoitovaste oli Tarceva-ryhmässä 8,9 % (95 %:n luottamusväli 6,4–12,0). Ensimmäiset 330 potilasta arvioitiin keskitetysti (hoitovaste 6,2 %), ja tutkijat arvioivat 401 potilasta (hoitovaste 11,2 %).
Vasteen keston mediaani oli 34,3 viikkoa, vaihteluväli oli 9,7–57,6+ viikkoa. Täydellinen vaste, osittainen vaste tai stabiili tauti todettiin Tarceva-ryhmässä 44,0 %:lla ja plaseboryhmässä 27,5 %:lla potilaista (p = 0,004).

Tarcevan aikaansaama elinaikahyöty tuli esiin myös potilailla, joilla ei saavutettu objektiivista tuumorivastetta (RECIST-kriteerien perusteella). Tästä oli osoituksena se, että riskisuhde kuolemalle oli 0,82 (95 %:n luottamusväli 0,68–0,99) potilailla, joiden paras hoitovaste oli stabiili tai etenevä tauti.

Tarcevalla oli suotuisa vaikutus oireisiin, sillä se viivästytti merkitsevästi yskän, hengenahdistuksen ja kivun pahenemista plasebovalmisteeseen verrattuna.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa (MO22162, CURRENTS) verrattiin kahta Tarceva-annosta (300 mg versus 150 mg) paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) sairastavilla tupakoivilla (keskimäärin 38 askivuotta) potilailla toisen linjan hoidossa, kun solunsalpaajahoito oli epäonnistunut. 300 mg:n Tarceva-annoksesta ei osoitettu etenemisvapaan elinajan suhteen suurempaa hyötyä suositeltuun annokseen nähden (7,00 viikkoa [300 mg:n annos] vs 6,86 viikkoa [suositeltu annos]).

Kaikki toissijaiset tehon päätetapahtumat olivat yhdenmukaisia ensisijaisen päätetapahtuman kanssa, eikä kokonaiselinajassa havaittu eroa 300 mg ja 150 mg erlotinibia vuorokaudessa saaneiden potilaiden välillä (riskisuhde [HR] 1,03, 95 %:n luottamusväli 0,80–1,32). 300 mg:n ja 150 mg:n annosten turvallisuutta koskevat tiedot olivat verrannolliset. Suurempia erlotinibiannoksia saaneilla potilailla todettiin kuitenkin ihottuman, interstitiaalisen keuhkosairauden ja ripulin ilmaantuvuuden numeerista lisääntymistä. CURRENTS-tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella suuremmasta 300 mg:n erlotinibiannoksesta ei havaittu aktiivisesti tupakoivilla potilailla olevan hyötyä suositeltuun 150 mg:n annokseen verrattuna.

Potilaita ei valikoitu tähän tutkimukseen EGFR-mutaatiostatuksen perusteella. Ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2.

Haimasyöpä (Tarceva yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa PA.3-tutkimuksessa)

Tarcevan ja gemsitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin paikallisesti levinneen, leikattavaksi soveltumattoman tai metastasoituneen haimasyövän ensivaiheen hoitona satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Tarcevaa tai plaseboa kerran vuorokaudessa jatkuvan hoito-ohjelman mukaan sekä gemsitabiinia laskimoon [1000 mg/m^2, 1. hoitojakso – 8 viikkoa: 1., 8., 15., 22., 29., 36. ja 43. päivänä; 2. hoitojakso ja sitä seuraavat jaksot – 4 viikkoa: 1., 8. ja 15. päivänä (hyväksytty annos ja hoito-ohjelma

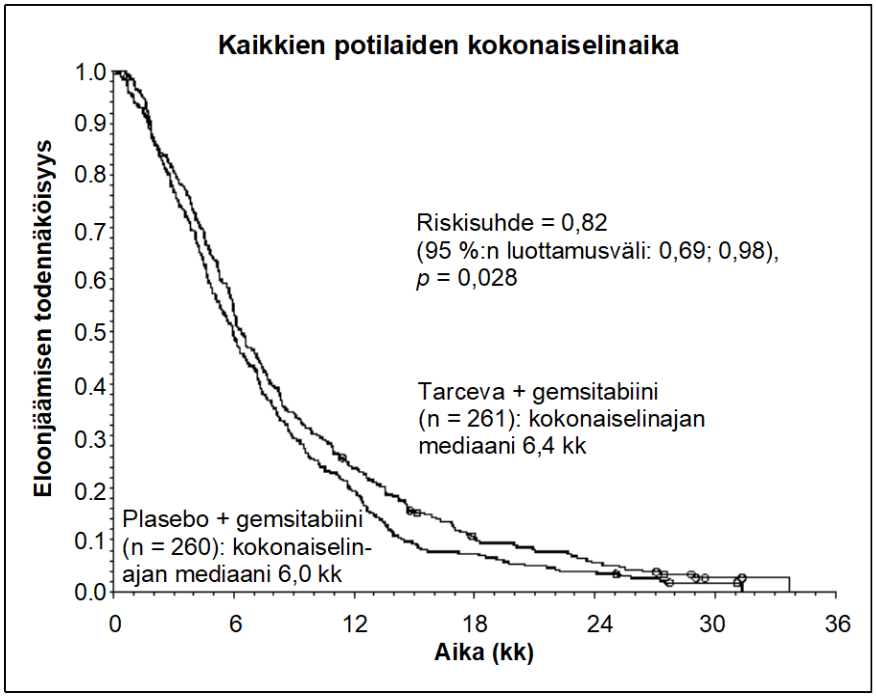
haimasyövässä, ks. gemsitabiinin valmisteyhteenveto)]. Tarceva tai plasebo otettiin suun kautta kerran vuorokaudessa taudin etenemiseen tai sietämättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti. Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli elinaika.

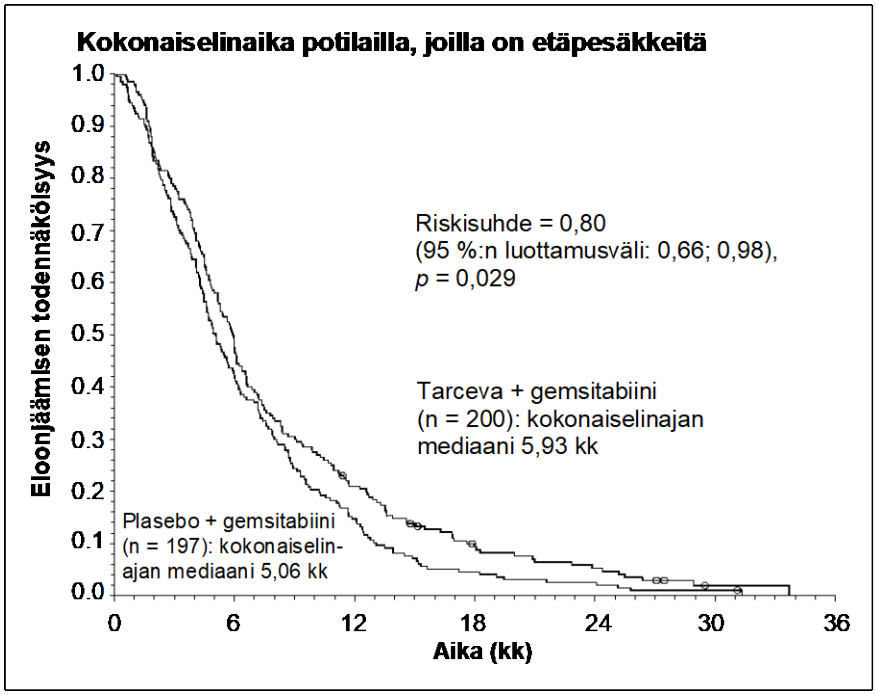
Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat lähtötilanteessa samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä, Tarcevaa 100 mg:n annoksina ja gemsitabiinia tai plaseboa ja gemsitabiinia saaneessa ryhmässä, lukuun ottamatta hieman suurempaa naisten osuutta erlotinibi/gemsitabiini-haarassa verrattuna plasebo/gemsitabiini-haaraan:

Lähtötilanne	**Tarceva**	**Plasebo**
Naiset	51 %	44 %
ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa (PS) = 0	31 %	32 %
ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa (PS) = 1	51 %	51 %
ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa (PS) = 2	17 %	17 %
Metastasoitunut tauti lähtötilanteessa	77 %	76 %

Elinajan arviointi tehtiin hoitoaikeen (”intent-to-treat”) mukaisessa potilasjoukossa, ja se perustui elinajan seurantatietoihin. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa (metastasoitunutta ja paikallisesti edennyttä tautia koskevat tulokset on saatu eksploratiivisesta alaryhmäanalyysistä).

Tulosmuuttuja	**Tarceva (kk)**	**Plasebo (kk)**	**Ero (Δ) (kk)**	**Luottamus -väli erolle (Δ)**	**Riski-suhde**	**Luottamusväli riskisuhteelle**	***p-arvo***
Kaikki potilaat							
Kokonaiselinajan mediaani	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
Kokonaiselinajan keskiarvo	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
Potilaat, joilla metastasoitunut tauti							
Kokonaiselinajan mediaani	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
Kokonaiselinajan keskiarvo	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
Potilaat, joilla paikallisesti edennyt tauti							
Kokonaiselinajan mediaani	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
Kokonaiselinajan keskiarvo	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			





Post-hoc-analyysin mukaan potilaat, joiden kliininen tila on lähtötilanteessa suotuisa (alhainen kivun intensiteetti, hyvä elämänlaatu ja hyvä suorituskyky), saattavat hyötyä Tarceva-hoidosta muita potilaita enemmän. Hyöty tulee parhaiten esille, jos potilaan kivun intensiteettiä mittaava pistemäärä lähtötilanteessa on alhainen.

Post-hoc-analyysissä Tarcevaa saaneilla potilailla, joille kehittyi ihottuma, kokonaiselinajan mediaani oli pidempi verrattuna potilaisiin, joille ei kehittynyt ihottumaa (kokonaiselinajan mediaani 7,2 kk vs 5 kk; riskisuhde 0,61). Tarcevaa saavista potilaista 90 %:lle kehittyi ihottuma ensimmäisten 44 päivän aikana. Aika (mediaani) ihottuman ilmaantumiselle oli 10 päivää.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tarcevan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ja haimasyövässä (ks. kohta 4.2 *Pediatriset potilaat*).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Suun kautta annetun erlotinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua annostelusta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 59 %. Ruoka saattaa suurentaa lääkeainealtistusta oraalisen annoksen jälkeen.

Jakautuminen
Erlotinibin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo on 232 l. Aine jakautuu myös ihmisen kasvainkudokseen. Erlotinibin pitoisuus kasvainkudoksessa oli keskimäärin 1185 ng/g tutkimuksessa, jossa neljälle potilaalle (kolmella ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ja yhdellä kurkunpään syöpä) annettiin Tarcevaa 150 mg/vrk suun kautta ja kasvainnäytteet otettiin 9. hoitopäivänä kirurgisesti poistetuista kasvaimista. Tämä vastasi keskimäärin 63 %:a (vaihteluväli 5–161 %) vakaan tilan aikana mitatusta huippupitoisuudesta plasmassa. Tärkeimpien aktiivisten metaboliittien pitoisuus kasvainkudoksessa oli keskimäärin 160 ng/g, mikä vastasi keskimäärin 113 %:a (vaihteluväli 88–130 %) todetusta vakaan tilan huippupitoisuudesta plasmassa. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 95 %. Erlotinibi sitoutuu seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG).

Biotransformaatio
Erlotinibi metaboloituu ihmisen maksassa maksan sytokromientsyymien, pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP1A2:n, välityksellä. Maksan ulkopuolella tapahtuva metabolia, CYP3A4-entsyymin välityksellä suolistossa, CYP1A1:n välityksellä keuhkoissa ja CYP1B1:n välityksellä kasvainkudoksessa, vaikuttaa mahdollisesti myös erlotinibin metaboliseen puhdistumaan.

Kolme päämetaboliareittiä on tunnistettu: 1) toisen tai molempien sivuketjujen O-demetylaatio ja sitä seuraava hapettuminen karboksyylihapoiksi, 2) asetyleeniosan hapettuminen ja sitä seuraava hydrolyysi aryylikarboksyylihapoksi ja 3) fenyyliasetyleeniosan aromaattinen hydroksylaatio. Ei-kliinisissä *in vitro* -analyyseissä ja *in vivo* -kasvainmalleissa jommankumman sivuketjun O-demetylaation kautta muodostuneilla erlotinibin päämetaboliiteilla, OSI-420:llä ja OSI-413:lla, on erlotinibiin verrattava teho. Niiden pitoisuus plasmassa on < 10 % erlotinibin pitoisuudesta, ja niillä on samanlainen farmakokinetiikka kuin erlotinibilla.

Eliminaatio
Erlotinibi erittyy pääasiassa metaboliitteina ulosteeseen (> 90 %), ja munuaisten kautta eliminoituu vain pieni osa (noin 9 %) oraalisesta annoksesta. Alle 2 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy lähtöaineena. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä Tarcevaa ainoana lääkkeenä saaneilla 591 potilaalla näennäisen puhdistuman keskiarvo oli 4,47 l/h ja puoliintumisajan mediaani 36,2 tuntia. Siten vakaan tason pitoisuus plasmassa saavutetaan todennäköisesti noin 7–8 vuorokaudessa.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu merkittävää yhteyttä ennustetun näennäisen puhdistuman ja potilaan iän, painon, sukupuolen tai etnisen taustan välillä. Potilaaseen liittyviä tekijöitä, jotka korreloivat erlotinibin farmakokinetiikkaan, olivat seerumin kokonaisbilirubiini, AAG ja tämänhetkinen tupakointi. Seerumin kohonneisiin kokonaisbilirubiini- ja AAG-pitoisuuksiin liittyi hidastunut erlotinibin puhdistuma. Näiden erojen kliininen merkitys on epäselvä. Tupakoitsijoilla erlotinibin puhdistuma oli sen sijaan nopeutunut. Tämä havainto vahvistettiin tupakoimattomilla ja tupakoivilla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 150 mg:n kerta-annos erlotinibia suun kautta. C_{max}-arvon geometrinen keskiarvo oli 1056 ng/ml tupakoimattomilla ja 689 ng/ml tupakoitsijoilla; tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien keskiarvojen suhde oli 65,2 % (95 %:n luottamusväli: 44,3–95,9;

p = 0,031). AUC_{0-inf}-arvon geometrinen keskiarvo oli 18726 ng•h/ml tupakoimattomilla ja 6718 ng•h/ml tupakoitsijoilla; keskiarvojen suhde oli 35,9 % (95 %:n luottamusväli: 23,7–54,3; p < 0,0001). C_{24h}-arvon geometrinen keskiarvo oli 288 ng/ml tupakoimattomilla ja 34,8 ng/ml tupakoitsijoilla; keskiarvojen suhde oli 12,1 % (95 %:n luottamusväli: 4,82–30,2; p = 0,0001). Faasin III NSCLC pivotaalitutkimuksessa tupakoitsijoilla erlotinibin alhaisin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa oli 0,65 µg/ml (n = 16), joka oli noin 2 kertaa alhaisempi kuin tupakoinnin lopettaneilla tai potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (1,28 µg/ml, n = 108). Tämä vaikutus oli seurausta erlotinibin näennäisen plasmapuhdistuman 24 %:n noususta. Faasin I annosvastetutkimuksessa tupakoivien NSCLC-potilaiden farmakokineettiset analyysit tehtiin vakaassa tilassa. Analyysit osoittivat, että erlotinibialtistuma kasvoi suhteessa annokseen, kun Tarcevan annosta nostettiin 150 mg:sta korkeimpaan siedettyyn 300 mg:n annokseen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa oli tupakoitsijoilla 1,22 µg/ml (n = 17) 300 mg:n annoksella. Ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1.

Farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella tupakoitsijoita tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi Tarceva-hoidon ajaksi, sillä muutoin plasman lääkeainepitoisuudet saattavat pienentyä.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella opioidi näytti suurentavan altistusta noin 11 %.

Toisessa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä erlotinibia koskevat tiedot oli saatu 204 haimasyöpäpotilaalta, jotka saivat yhdistelmähoitona erlotinibia ja gemsitabiinia. Tämä analyysi osoitti, että erlotinibin puhdistumaan vaikuttavat kovariaatit olivat haimasyöpätutkimuksen potilailla hyvin samankaltaiset kuin aikaisemmassa farmakokineettisessä analyysissä potilailla, jotka saivat erlotinibia ainoana lääkeaineena. Uusia kovariaattivaikutuksia ei havaittu. Gemsitabiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut erlotinibin puhdistumaan plasmasta.

Pediatriset potilaat
Ei ole tutkittu erikseen pediatrisilla potilailla.

Iäkkäät potilaat
Ei ole tutkittu erikseen iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta
Erlotinibi poistuu pääasiassa maksan kautta. Kiinteitä kasvaimia ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh pistemäärä 7–9), erlotinibin AUC_{0-t}-arvon geometrinen keskiarvo oli 27000 ng•h/ml ja C_{max}-arvon 805 ng/ml. Potilailla, joiden maksa toimi normaalisti mukaan lukien potilaat, joilla oli primaarinen maksasyöpä tai maksametastaaseja, vastaavat arvot olivat 29300 ng•h/ml ja 1090 ng/ml. Vaikka C_{max}-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eroa ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta erlotinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä seerumin kohonneisiin kokonaisbilirubiinipitoisuuksiin liittyi hitaampi erlotinibin puhdistuma.

Munuaisten vajaatoiminta
Erlotinibi ja sen metaboliitit eivät erity merkittävässä määrin munuaisten kautta, sillä vain alle 9 % kerta-annoksesta erittyy virtsaan. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä erlotinibipuhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä ei havaittu kliinisesti merkittävää yhteyttä. Tutkimustuloksia ei ole potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma oli alle 15 ml/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisen annostelun vaikutukset, joita havaittiin vähintään yhdellä eläinlajilla tai yhdessä tutkimuksessa, kohdistuivat sarveiskalvoon (atrofia, haavaumat), ihoon (karvatuppien degeneraatio ja tulehdus, punoitus ja karvanlähtö), munasarjoihin (atrofia), maksaan (maksanekroosi), munuaisiin (munuaisten papillanekroosi ja munuaistiehyiden laajentuma) ja ruoansulatuselimistöön (hidastunut mahalaukun tyhjeneminen ja ripuli). Punasoluarvot olivat alentuneet ja valkosoluarvot, pääasiassa neutrofiiliarvo, olivat koholla. Lisäksi havaittiin hoitoon liittyviä ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvojen

nousuja. Nämä löydökset tehtiin altistuksen ollessa selvästi kliinisesti merkittävän altistustason alapuolella.

Vaikutusmekanisminsa perusteella erlotinibi saattaa olla teratogeeninen. Lisääntymistoimintoihin kohdistuvaa toksisuutta selvittelevissä tutkimuksissa rotille ja kaniineille annettiin lähes maksimaalisia siedettyjä annoksia ja/tai emolle toksisia annoksia. Tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoimintoihin kohdistuvia (alkiotoksisuutta rotilla ja alkion resorptiota sekä sikiötoksisuutta kaniineilla) ja kehitykseen kohdistuvia (jälkeläisten kasvun hidastumista ja elinajan lyhenemistä rotilla) toksisia vaikutuksia, mutta teratogeenisuutta tai fertiliteetin heikkenemistä ei havaittu. Nämä löydökset tehtiin kliinisesti merkittävällä altistustasolla.

Erlotinibilla saatiin negatiivinen tulos tavanomaisissa genotoksisuustutkimuksissa. Tulokset olivat negatiivisia kaksi vuotta kestäneissä rottien ja hiirten karsinogeenisuustutkimuksissa, vaikka altistukset ylittivät ihmisen terapeuttisen altistuksen (2 ja 10 kertaa korkeampi perustuen C_{max}- ja/tai AUC-arvoihin).

Rotilla havaittiin lievä fototoksinen ihoreaktio UV-säteilyaltistuksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Tyypin A natriumtärkkelysglykolaatti
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti (E470 b)

Tabletin päällyste
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Hypromelloosi (E464)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

30 tabletin PVC-läpipainopakkaus, joka on suljettu alumiinifoliolla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2005
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 2. heinäkuu 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Delpharm Milano S.r.l.
Via Carnevale 1
20054 Segrate
Italia

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tarceva 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
erlotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg erlotinibia (erlotinibihydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. pakkausselosteesta lisätiedot.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/311/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tarceva 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tarceva 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
erlotinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tarceva 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
erlotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg erlotinibia (erlotinibihydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. pakkausselosteesta lisätiedot.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/311/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tarceva 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tarceva 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
erlotinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tarceva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
erlotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg erlotinibia (erlotinibihydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. pakkausselosteesta lisätiedot.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILLÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/311/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tarceva 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tarceva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
erlotinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tarceva 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tarceva 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tarceva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
erlotinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tarceva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tarcevaa
3. Miten Tarcevaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tarcevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tarceva on ja mihin sitä käytetään

Tarcevan vaikuttava-aine on erlotinibi. Tarceva on syövän hoitoon tarkoitettu lääke, joka estää tietyn proteiinin, niin kutsutun epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR), toimintaa. Tämän proteiinin tiedetään osallistuvan syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen.

Tarceva on tarkoitettu aikuisten hoitoon. Sinulle voidaan määrätä tätä lääkettä, jos sinulla on edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Lääkettä voidaan määrätä aloitushoidoksi tai ensisijaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, jos tauti on pysynyt pääasiassa muuttumattomana, mikäli syöpäsoluissasi on erityisiä EGFR-rakennemuutoksia. Sitä voidaan määrätä myös, jos aiempi solunsalpaajahoito ei ole pystynyt pysäyttämään sairauden etenemistä.

Sinulle voidaan myös määrätä tätä lääkettä yhdessä toisen lääkkeen, gemsitabiinin, kanssa, jos sinulla on haimasyöpä, johon liittyy etäpesäkkeitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tarcevaa

Älä ota Tarcevaa
- jos olet allerginen erlotinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
- kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä, jotka voivat joko lisätä tai vähentää erlotinibin määrää veressäsi tai vaikuttaa sen tehoon (esimerkiksi sienilääkkeitä, kuten ketokonatsolia, proteaasinestäjiä, erytromysiiniä, klaritromysiiniä, fenytoiinia, karbamatsepiinia, barbituraatteja, rifampisiinia, siprofloksasiinia, omepratsolia, ranitidiinia, mäkikuismaa tai proteasomin estäjiä). Nämä lääkkeet saattavat joissakin tapauksissa heikentää Tarcevan tehoa tai lisätä sen haittavaikutuksia, ja lääkäri joutuu ehkä muuttamaan hoitoasi. Lääkärisi saattaa välttää näiden lääkkeiden määräämistä sinulle Tarceva-hoidon aikana.

- kerro lääkärille, jos käytät antikoagulantteja (lääkkeitä, jotka estävät veritulppien muodostumista tai verenhyytymistä esimerkiksi varfariinia). Lääkärin on seurattava tilannetta säännöllisin välein verikokeiden avulla, koska Tarceva saattaa lisätä verenvuototaipumusta.
- kerro lääkärille, jos käytät statiineja (lääkkeitä, jotka alentavat veren kolesterolia). Tarceva saattaa lisätä riskiä statiinien aiheuttamiin lihasongelmiin. Nämä saattavat harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa lihassolujen hajoamista (rabdomyolyysi), mistä on seurauksena munuaisvaurio.
- kerro lääkärille, jos käytät piilolaseja ja/tai sinulla on aiemmin ollut silmäoireita kuten kuivasilmäisyyttä, silmän etuosan (sarveiskalvo) tulehdusta tai haavaumia.

Ks. myös jäljempänä kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Tarceva”.

Kerro lääkärille:
- jos sinulle ilmaantuu äkillisiä hengitysvaikeuksia, joihin liittyy yskää tai kuumetta, sillä lääkäri saattaa tällöin joutua antamaan sinulle muuta hoitoa ja keskeyttämään Tarceva-lääkityksen.
- jos sinulla on ripuli, sillä lääkäri saattaa tällöin määrätä sinulle ripulilääkkeitä (esimerkiksi loperamidia).
- välittömästi, jos sinulla on vaikeaa tai jatkuvaa ripulia, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai oksentelua, sillä lääkäri saattaa joutua keskeyttämään Tarceva-hoidon ja saatat tarvita sairaalahoitoa.
- jos sinulla on joskus ollut maksaongelmia. Tarceva voi aiheuttaa vakavia maksaongelmia, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan. Lääkäri teettää tämän lääkkeen käytön aikana verikokeita seuratakseen, toimiiko maksasi kunnolla.
- jos sinulla on vaikea vatsakipu, polttavia tai hilseileviä iho-oireita, lääkäri saattaa keskeyttää tai lopettaa hoitosi.
- jos sinulle tulee äkillistä tai pahenevaa silmän punoitusta tai kipua, lisääntynyttä silmien vuotamista, näön hämärtymistä ja/tai valoherkkyyttä, ota heti yhteyttä lääkäriin tai hoitajaan. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa (ks. kohta Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos käytät statiinia ja sinulla on selittämätöntä lihaskipua, lihasarkuutta, lihasheikkoutta tai lihaskouristuksia. Lääkäri saattaa joutua keskeyttämään tai lopettamaan Tarceva-hoidon.

Katso myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Maksa- tai munuaissairaus
Ei tiedetä, muuttuuko Tarcevan vaikutus, jos maksasi tai munuaisesi ei toimi normaalisti. Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella, jos sinulla on vaikea maksa- tai munuaissairaus.

Glukuronidaatiohäiriö, kuten Gilbertin oireyhtymä
Lääkärin on noudatettava varovaisuutta hoidossasi, jos sinulla on glukuronidaatiohäiriö, kuten Gilbertin oireyhtymä.

Tupakointi
Sinua kehotetaan lopettamaan tupakointi, jos saat Tarceva-hoitoa, sillä tupakointi saattaa vähentää lääkkeen määrää veressä.

Lapset ja nuoret
Tarcevaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Tarcevan käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Tarceva
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Tarceva ruuan ja juoman kanssa
Älä ota Tarcevaa ruoan kanssa. Katso myös kohta 3 ”Miten Tarcevaa otetaan”

Raskaus ja imetys
Vältä raskaaksi tuloa Tarceva-hoitoa saadessasi. Jos voit tulla raskaaksi, käytä riittävän tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan viimeisen tabletin ottamisen jälkeen.
Jos tulet raskaaksi Tarceva-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriisi, joka päättää, pitäisikö hoitoa jatkaa.
Älä imetä, jos saat Tarceva-hoitoa. Älä imetä myöskään vähintään 2 viikkoon viimeisen tabletin ottamisen jälkeen.
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tarcevan mahdollisia vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta on hyvin epätodennäköistä, että hoito vaikuttaa näihin kykyihin.

Tarceva sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per tabletti eli Tarceva-valmisteen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tarceva sisältää laktoosimonohydraatti-nimistä sokeria.
Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Tarcevaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tabletti on otettava vähintään tuntia ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen.

Jos sinulla on ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, tavanomainen annos on yksi 150 mg:n Tarceva-tabletti päivässä.

Jos sinulla on etäpesäkkeitä kehittänyt haimasyöpä, tavanomainen annos on yksi 100 mg:n Tarceva-tabletti päivässä. Tarceva annetaan yhdessä gemsitabiinihoidon kanssa.

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi 50 mg kerrallaan. Tarceva-tabletteja on saatavana 25 mg:n, 100 mg:n tai 150 mg:n vahvuisina erilaisia annostuksia varten.

Jos otat enemmän Tarcevaa kuin sinun pitäisi
Ota heti yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin.
Haittavaikutukset voivat lisääntyä, ja lääkäri saattaa keskeyttää hoidon.

Jos unohdat ottaa Tarcevaa
Jos olet unohtanut yhden tai useampia Tarceva-annoksia, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Tarcevan oton
On tärkeää, että jatkat Tarcevan käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri määrää sitä sinulle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa.

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy jokin alla olevista haittavaikutuksista. Lääkäri voi joutua joissakin tapauksissa pienentämään Tarceva-annostasi tai keskeyttämään hoidon.

- Ripuli ja oksentelu (hyvin yleinen: yli 1 potilaalla kymmenestä). Jatkuva ja vaikea ripuli saattaa johtaa matalaan veren kaliumpitoisuuteen ja munuaisten toiminnan heikentymiseen erityisesti, jos saat muita solunsalpaajahoitoja samanaikaisesti Tarceva-hoidon kanssa. Jos sinulla on vaikea tai jatkuvaa ripulia, **ota yhteyttä lääkäriin välittömästi**, koska saatat tarvita sairaalahoitoa.

- Silmien ärsytys, joka aiheutuu sarveis- ja sidekalvotulehduksesta (hyvin yleinen: yli 1 potilaalla kymmenestä), sidekalvotulehduksesta ja sarveiskalvotulehduksesta (yleinen: alle 1 potilaalla kymmenestä).

- Keuhkojen ärsytystila, josta käytetään nimitystä interstitiaalinen keuhkosairaus (melko harvinainen eurooppalaisilla potilailla; yleinen japanilaisilla potilailla: Euroopassa alle 1 potilaalla sadasta ja Japanissa alle 1 potilaalla kymmenestä). Se voi liittyä myös syöpäsairautesi luonnolliseen etenemiseen, ja se voi joissakin tapauksissa olla hengenvaarallinen. Jos sinulle ilmaantuu oireita, kuten äkillisiä hengitysvaikeuksia, joihin liittyy yskää tai kuumetta, ota heti yhteyttä lääkäriin, sillä sinulla saattaa olla tämä sairaus. Lääkäri voi lopettaa Tarceva-hoidon pysyvästi.

- Mahasuolikanavan puhkeaminen (melko harvinainen: alle 1 potilaalla sadasta) on havaittu. Kerro lääkärille, jos sinulla on vaikeaa vatsakipua. Kerro lääkärille myös, jos sinulla on ollut divertikkeleitä tai maha- tai pohjukaissuolihaavoja, sillä ne saattavat lisätä riskiä mahasuolikanavan puhkeamisille.

- Harvinaista maksatulehdusta (hepatiitti) (alle 1 potilaalla tuhannesta) on havaittu. Oireita voivat olla yleinen sairauden tunne, johon voi liittyä keltaisuutta (ikterusta eli ihon ja silmien muuttuminen kellertäväksi), tummaa virtsaa, pahoinvointia, oksentelua ja vatsakipua. Harvinaisissa tapauksissa on havaittu maksan vajaatoimintaa. Se voi johtaa kuolemaan. Jos verikokeissa ilmenee vaikeita muutoksia maksan toiminnassa, lääkäri saattaa joutua keskeyttämään hoitosi.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (yli 1 potilaalla kymmenestä):

- ihottumaa saattaa esiintyä tai se pahenee ihoalueilla, jotka altistuvat auringonvalolle. Auringossa suositellaan käytettäväksi suojaavia vaatteita ja/tai aurinkovoidetta (esim. mineraalipohjaisia).
- infektio
- ruokahaluttomuus, laihtuminen
- masennus
- päänsärky, ihon tuntoaistin muutokset tai puutuminen raajoissa
- hengitysvaikeudet, yskä
- pahoinvointi
- suun ärsytys
- vatsakipu, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat
- epänormaalit arvot maksan toimintaa mittaavissa verikokeissa
- kutina
- väsymys, kuume, vilunpuistatukset

Yleisiä haittavaikutuksia (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- ihon kuivuminen
- hiustenlähtö
- nenäverenvuoto
- maha- tai suolistoverenvuoto
- tulehdusreaktiot sormen kynnen ympärillä
- karvatuppitulehdus
- akne
- halkeileva iho
- munuaisten toiminnan heikkeneminen (kun erlotinibia käytetään muihin kuin hyväksyttyihin käyttötarkoituksiin yhdessä kemoterapian kanssa)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (alle 1 potilaalla sadasta):

- munuaistulehdus (nefriitti)
- liikaa valkuaista (proteiineja) virtsassa (proteinuria)
- silmäripsien muutokset
- vartalon ja kasvojen alueiden liikakarvoitus miehillä
- ihon liikapigmentaatio
- kulmakarvojen muutokset
- hauraat ja irtoilevat kynnet

Harvinaisia haittavaikutuksia (alle 1 potilaalla tuhannesta):

- punaiset tai kipeät kämmenet tai jalkapohjat (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia)

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (alle 1 potilaalla kymmenestätuhannesta)

- sarveiskalvon haavaumia tai perforaatioita
- vaikea, rakkulainen tai hilseilevä ihottuma (viittaa Stevens–Johnsonin oireyhtymään)
- silmän värikalvotulehdus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tarcevan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./ EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tarceva sisältää

- Tarcevan **vaikuttava aine** on erlotinibi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg, 100 mg tai 150 mg erlotinibia (erlotinibihydrokloridina) vahvuudesta riippuen.

- **Muut aineet** ovat
  Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, tyypin A natriumtärkkelysglykolaatti, natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti (ks. myös laktoosimonohydraatti ja natrium kohdasta 2).
  Tabletin päällyste: hypromelloosi, hydroksipropyyliselluloosa, titaanidioksidi, makrogoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Tarceva 25 mg on saatavana valkoisina tai kellertävinä, pyöreinä kalvopäällysteisinä tabletteina, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 'T 25', ja pakkauksissa on 30 tablettia.
Tarceva 100 mg on saatavana valkoisina tai kellertävinä, pyöreinä kalvopäällysteisinä tabletteina, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 'T 100', ja pakkauksissa on 30 tablettia.
Tarceva 150 mg on saatavana valkoisina tai kellertävinä, pyöreinä kalvopäällysteisinä tabletteina, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 'T 150', ja pakkauksissa on 30 tablettia.

Myyntiluvan haltija
CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksa

Valmistaja
Delpharm Milano S.r.l.
Via Carnevale 1
20054 Segrate
Italia

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.