

Gedske Thomsen
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

14. januar 2016

Tarceva® (erlotinib): Første-linje vedligeholdelsesindikationen er nu begrænset til behandling af patienter, som har kræft med EGFR-aktiverende mutationer.

Til sundhedspersoner

F. Hoffmann-LA Roche Ltd. ønsker, at informere dig om en vigtig ændring i produktresuméet for Tarceva® (erlotinib).

Resumé

- Tarceva er ikke længere indiceret til første-linje vedligeholdelsesbehandling hos patienter uden epidermal vækstfaktorreceptor (epidermal growth factor receptor (EGFR)) aktiverende mutation. Dette baseres på resultaterne fra IUNO studiet. Studiets konklusion er, at benefit/risk forholdet ikke længere anses at være gunstigt for Tarceva i vedligeholdelsesbehandling hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) uden EGFR-aktiverende mutationer, efter 4 cyklusser med standard platinbaseret første-linje kemoterapi.
- Indikationen er ændret til:
Tarceva er også indiceret til *switch*-vedligeholdelsesbehandling hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer og stabil sygdom efter første-linje-kemoterapibehandling
- Denne information udsendes i samarbejde med Det Europæiske Lægemiddelagentur.

Yderligere information

IUNO studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie af første-linje vedligeholdelsesbehandling med Tarceva *versus* initiering af Tarceva behandling ved sygdomsprogression, hos patienter med fremskreden NSCLC, uden EGFR-aktiverende mutation (exon 19 deletion eller exon 21 L858R mutation), og som ikke havde sygdomsprogression efter 4 cyklusser med platinbaseret kemoterapi. Patienterne blev randomiseret til at få vedligeholdelsesbehandling med Tarceva eller vedligeholdelsesbehandling med placebo, henholdsvis efterfulgt af kemoterapi/bedst mulig understøttende behandling eller Tarceva ved sygdomsprogression.

Den samlede overlevelse var ikke bedre hos patienter, som fik Tarceva vedligeholdelsesbehandling efterfulgt af kemoterapi ved progression, sammenlignet med patienter, som var randomiseret til at få placebo vedligeholdelsesbehandling efterfulgt af Tarceva ved progression (HR=1,02; 95% konfidensinterval 0,85 to 1,22; p=0,82). Under vedligeholdelsesbehandlingen viste patienter, som fik Tarceva, heller ikke bedre progressionsfri overlevelse sammenlignet med patienter, som fik placebo (HR=0,94; 95% konfidensinterval; 0,80 til 1,11; p=0,48).

Baseret på resultaterne fra IUNO studiet er Tarceva ikke længere indiceret til vedligeholdelsesbehandling hos patienter uden EGFR-aktiverende mutation. Som følge heraf er første-linje vedligeholdelsesindikationen i afsnit 4.1. Terapeutisk indikation – ikke småcellet lungekræft i produktresuméet ændret som beskrevet i afsnittet ”Resumé” ovenfor.

Ændret fra:

“Tarceva er også indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med stabil sygdom efter 4 cyklusser med standard platinbaseret første-linje kemoterapibehandling”

Ændret til:

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

Produktinformation for Tarceva er opdateret for at implementere denne ændring (se Annex).

Indberetning af formodede bivirkninger

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger for Tarceva[®] til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma.dk@dkma.dk

Yderligere information om bivirkninger rapporteres til:

Roche a/s
Att. Drug Safety
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Tlf: 36 39 99 99
Fax: 36 39 99 30
E-mail: denmark.drug_safety@roche.com

Kontaktinformation for Roche a/s

For yderligere information eller skulle der være yderligere spørgsmål vedrørende anvendelsen af Tarceva[®], venligst kontakt:

Roche a/s
Att. Medical Information
Tlf: 36 39 99 99
E-mail: denmark.medinfo@roche.com

Detaljeret information om Tarceva[®] kan findes på:

Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Med venlig hilsen
Roche a/s



Trine Voigt
Medicinsk direktør

Annex: Produktresumé

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tarceva 25 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmoverttrukken tablet indeholder 25 mg erlotinib (som erlotinibhydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmoverttrukken tablet indeholder 27,43 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukken tablet.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

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

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

Tarceva er også indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime.

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

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

Pancreascancer:

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

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

Patienter med ikke-småcellet lungecancer (NSCLC):

Der bør udføres EGFR-mutationstest inden påbegyndelse af Tarceva-behandling af fremskreden eller metastatisk NSCLC hos patienter, som ikke tidligere har fået kemoterapi.

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

Patienter med pancreascancer:

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population: Erlotinibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Anvendelse af Tarceva til børn anbefales ikke.

Rygere: Det er vist, at erlotinib-eksponeringen reduceres med 50-60 % ved cigaretrykning. Hos NSCLC-patienter, som er rygere, var den maksimale tolererede dosis af Tarceva 300 mg. Virkning og langtidsikkerheden af en dosis, der er højere end den anbefalede initiale dosis er ikke fastslået hos patienter, der fortsætter med at ryge (se pkt. 4.5 og 5.2). Rygere skal derfor rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib er reduceret hos rygere sammenlignet med ikke-rygere.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering af EGFR-mutationsstatus

Ved vurdering af en patients EGFR-mutationsstatus er det vigtigt, at der vælges en velvalideret og robust metode for at undgå falsk negative eller falsk positive bestemmelser.

Rygere

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

Interstitiel lungesygdom

I usædvanlige tilfælde er der rapporteret om interstitiel lungesygdom (ILD)-lignende hændelser, inklusive dødsfald, hos patienter, som modtog Tarceva som behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), pancreascancer eller andre fremskredne solide tumorer. I det pivotale studie BR.21 ved NSCLC var hyppigheden af ILD-lignende hændelser (0,8 %) den samme i både placebo- og Tarceva-gruppen. I pancreascancerstudiet i kombination med gemcitabin var hyppigheden af ILD-lignende hændelser 2,5 % i gruppen med Tarceva plus gemcitabin *versus* 0,4 % i gruppen behandlet med placebo plus gemcitabin. Den samlede hyppighed hos Tarceva-behandlede patienter fra alle studier (inklusive ukontrollerede studier og studier med samtidig kemoterapi) er ca. 0,6 % sammenlignet med 0,2 % hos patienter i placebo-behandling. De rapporterede diagnoser hos patienter med mistanke om ILD-lignende hændelser omfattede pneumonitis, strålepneumonitis, allergisk pneumonitis, interstitiel pneumoni, interstitiel lungesygdom, obliterativ bronkiolitis, pulmonal fibrose, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis og lungeinfiltrater. Symptomerne opstod få dage til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Tarceva. Konfunderende eller medvirkende faktorer som f.eks. samtidig eller tidligere kemoterapi, tidligere stråleterapi, præ-eksisterende parenkymatisk lungesygdom, metastatisk lungesygdom eller lungeinfektioner var hyppige. Forekomsten af ILD var højere (ca. 5 % med dødelighed på 1,5 %) hos patienter af japansk oprindelse.

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

Diarré, dehydrering, elektrolytforstyrrelser, nyreinsufficiens

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

Hepatitis, leverinsufficiens

Sjældne tilfælde af leverinsufficiens (herunder fatale) er blevet rapporteret under anvendelsen af Tarceva. Konfunderende faktorer har indbefattet tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotoksiske lægemidler. Hos disse patienter bør det derfor overvejes at teste leverfunktionen periodisk. Administrationen af Tarceva bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen (se pkt. 4.8). Tarceva anbefales ikke til patienter med svær leverdysfunktion.

Gastrointestinal perforation

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

Bulløse og eksfoliative hudsygdomme

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

Øjensygdomme

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

Interaktioner med andre lægemidler

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

Andre former for interaktioner

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

Tabletterne indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Erlotinib og andre CYP-substrater

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

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

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

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

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

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

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

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

Erlotinib og coumarin-antikoagulantia

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

Erlotinib og statiner

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

Erlotinib og rygere

Resultaterne fra et farmakokinetisk interaktionsstudie indikerede efter 24 timer en signifikant reduktion af AUC_{inf} , C_{max} samt plasmakoncentration på henholdsvis 2,8; 1,5 og 9 gange efter administration af Tarceva hos rygere sammenlignet med ikke-rygere (se pkt. 5.2). Patienter, som stadig ryger, skal derfor opfordres til at stoppe med at ryge så tidligt så muligt inden behandlingen med Tarceva initieres, idet plasmakoncentrationerne ellers reduceres. Den kliniske virkning af denne nedsatte eksponering er ikke formelt blevet vurderet, men den er sandsynligvis klinisk signifikant.

Erlotinib og P-glykoproteinhæmmere

Erlotinib er substrat for P-glykoprotein lægemiddeltransportøren. Samtidig administration af P-glykoproteinhæmmere, f.eks. ciclosporin og verapamil kan medføre ændret distribution og/eller

ændret elimination af erlotinib. Konsekvenserne af denne interaktion for f.eks. CNS-toksicitet kendes ikke. Der skal iagttages forsigtighed i sådanne situationer.

Erlotinib og lægemidler, som ændrer pH

Erlotinibs opløselighed reduceres ved pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarmkanalen, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Samtidig administration af erlotinib med omeprazol, som er en syrepumpehæmmer, nedsætter erlotinib-eksponering [AUC] og maksimumkoncentrationen [C_{max}] med henholdsvis 46 % og 61 %. Der var ingen ændring i T_{max} eller halveringstiden. Samtidig administration af Tarceva med 300 mg ranitidin, en H_2 -receptor-antagonist, nedsatte erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] med henholdsvis 33 % og 54 %. Når Tarceva administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af Tarceva sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstab. Hvis Tarceva derimod blev administreret forskudt enten 2 timer før eller 10 timer efter 150 mg ranitidin 2 gange daglig, blev erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [C_{max}] kun reduceret med henholdsvis 15 % og 17 %. Virkningen af antacida på absorptionen af erlotinib er ikke undersøgt, men absorptionen kan nedsættes, hvilket medfører lavere plasmakoncentrationer. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør derfor undgås. Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med Tarceva, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige Tarceva-dosis. Hvis det overvejes at give ranitidin, bør det administreres forskudt; dvs. Tarceva skal administreres mindst 2 timer før eller 10 timer efter ranitidindosering.

Erlotinib og gemcitabin

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

Erlotinib og carboplatin/paclitaxel

Erlotinib øger koncentrationen af platin. I et klinisk studie førte samtidig anvendelse af erlotinib med carboplatin og paclitaxel til en øget total platinum AUC₀₋₄₈ på 10,6 %. Selvom det er statistisk signifikant, bliver størrelsen af denne forskel ikke betragtet som klinisk relevant. I klinisk praksis kan der være andre co-faktorer, der medfører en øget eksponering for carboplatin, så som nyreinsufficiens. Der var ingen signifikante virkninger af carboplatin eller paclitaxel på erlotinibs farmakokinetik.

Erlotinib og capecitabin

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

Erlotinib og proteasomhæmmere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Kvinder i den fertile alder

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

Amning

Det vides ikke, om erlotinib udskilles i human mælk. På grund af den potentielle fare for fostret, skal mødre rådes til ikke at amme, mens de tager Tarceva.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Ikke-småcellet lungecancer (administration af Tarceva som monoterapi):

I et randomiseret dobbeltblindet studie (BR.21: Administration af Tarceva som anden-linje behandling), var udslæt (75 %) og diarré (54 %) de hyppigst rapporterede bivirkninger. De fleste var af grad 1/2, og intervention var ikke nødvendig. Udslæt og diarré af grad 3/4 forekom hos hhv. 9 % og 6 % af de Tarceva-behandlede patienter, og hver af dem medførte afbrydelse af behandlingen hos 1 % af patienterne. Udslæt og diarré nødvendiggjorde reduktion af dosis hos hhv. 6 % og 1 % af patienterne. I studie BR.21 var den mediane tid indtil starten af udslæt 8 dage og den mediane tid indtil starten af diarré 12 dage.

Som regel forekommer udslæt som milde eller moderate erytematøse eller papulopustuløse udslæt, som kan forekomme eller forværres på solesponerede områder. For patienter, som udsættes for sollys, vil brug af beskyttende påklædning og/eller solbeskyttelsescreme (fx mineralholdig) være tilrådelig.

De bivirkninger, som i det pivotale studie BR.21 optrådte hyppigere (≥ 3 %) hos Tarceva-behandlede patienter end hos patienter, som fik placebo, og som optrådte hos mindst 10 % af patienterne i Tarceva-gruppen, er sammenfattet i henhold til National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade i tabel 1.

Følgende betegnelser anvendes for at graduere bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Meget almindelige bivirkninger i studie BR.21

	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
NCI-CTC grad	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA termer	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i> Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolisme og ernæring</i> Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
<i>Øjne</i> Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i> Dyspnø	41	17	11	35	15	11
Hoste	33	4	0	29	2	0
<i>Mave-tarmkanalen</i> Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Kvalme	33	3	0	24	2	0
Opkastning	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Mavesmerter	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud og subkutane væv</i> Udslæt***	75	8	<1	17	0	0
Kløe	13	<1	0	5	0	0
Tør hud	12	0	0	4	0	0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> Træthed	52	14	4	45	16	4

* Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis.

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

***Udslæt herunder dermatitis acneiformis.

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

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med Tarceva i studie BO18192 og BO25460, var udslæt og diarré (se tabel 2). Der blev ikke observeret udslæt og diarré af grad 4 i disse studier. Udslæt og diarré medførte seponering af Tarceva hos henholdsvis 1 % og < 1 % af patienterne i studie BO18192, mens ingen patienter seponerede Tarceva pga. udslæt og diarré i studie BO25460. Dosisjustering (afbrydelse eller reduktion) på grund af udslæt eller diarré var nødvendig hos henholdsvis 8,3 % og 3 % af patienterne i studie BO18192 og hos henholdsvis 5,6 % og 2,8% af patienterne i studie BO25460.

Table 2. De hyppigste bivirkninger i studierne BO18192 (SATURN) og BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n=433	Placebo n=445	Tarceva n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
Udslæt af alle grader	49,2	5,8	39,4	10,0
Grad 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarré af alle grader	20,3	4,5	24,2	4,4
Grad 3	1,8	0	2,5	0,3

*Population, der indgik i sikkerhedsanalysen

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

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med Tarceva i studie ML20650, var udslæt og diarré (henholdsvis 80 % og 57 % for alle grader). De fleste var af grad 1/2 og intervention var ikke nødvendig. Udslæt og diarré af grad 3 opstod hos henholdsvis 9 % og 4 % af patienterne. Der blev ikke observeret udslæt og diarré af grad 4. Både udslæt og diarré medførte seponering af Tarceva hos 1 % af patienterne. Dosisjustering (afbrydelse eller reduktion) på grund af udslæt eller diarré var nødvendig hos henholdsvis 11 % og 7 % af patienterne.

Pancreascancer (samtidig administration af Tarceva og gemcitabin):

De mest almindelige bivirkninger hos patienter med pancreascancer, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin i det pivotale studie PA.3, var træthed, udslæt og diarré. I gruppen, som fik Tarceva plus gemcitabin, blev der rapporteret om udslæt og diarré af grad 3/4 hos 5 % af patienterne. Den mediane tid til starten af udslæt og diarré var hhv. 10 og 15 dage. Både udslæt og diarré medførte dosisreduktion hos 2 % af patienterne og afbrydelse af studiet hos op til 1 % af patienterne, som fik Tarceva plus gemcitabin.

Bivirkninger, som i det pivotale studie PA.3 optrådte hyppigere (≥ 3 %) hos patienter behandlet med Tarceva 100 mg plus gemcitabin end hos patienter behandlet med placebo plus gemcitabin, og som optrådte hos mindst 10 % af patienterne i gruppen, som fik Tarceva 100 mg plus gemcitabin, er sammenfattet i tabel 3 i henhold til National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Følgende betegnelser anvendes for at graduere bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), herunder enkeltstående indberetninger.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 3: Meget almindelige bivirkninger i studie PA.3 (100 mg gruppen)

	Erlotinib N=259			Placebo N = 256		
NCI-CTC Grad	Alle grader	3	4	Alle grader	3	4
MedDRA termer	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med bivirkninger	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i> Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolisme og ernæring</i> Vægttab	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiske forstyrrelser</i> Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervesystemet</i> Neuropati Hovedpine	13 15	1 <1	<1 0	10 10	<1 0	0 0
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i> Hoste	16	0	0	11	0	0
<i>Mave-tarmkanalen</i> Diarré** Stomatitis Dyspepsi Flatulens	48 22 17 13	5 <1 <1 0	<1 0 0 0	36 12 13 9	2 0 <1 <1	0 0 0 0
<i>Hud og subkutane væv</i> Udslæt *** Alopeci	69 14	5 0	0 0	30 11	1 0	0 0
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> Træthed Pyreksi Rigor	73 36 12	14 3 0	2 0 0	70 30 9	13 4 0	2 0 0

*Svære infektioner, med eller uden neutropeni, har omfattet pneumoni, sepsis og cellulitis.

** Kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyreinsufficiens.

***Udslæt herunder dermatitis acneiform.

Andre observationer:

Sikkerhedsevalueringen af Tarceva er baseret på data fra mere end 1.500 patienter, der blev behandlet med mindst en dosis Tarceva på 150 mg som monoterapi, og fra mere end 300 patienter, som fik Tarceva 100 eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Følgende bivirkninger er blevet observeret hos patienter, som fik Tarceva som enkeltstof og hos patienter, som fik Tarceva samtidig med kemoterapi.

Meget almindeligt forekommende bivirkninger fra BR 21 og PA 3 studierne fremgår af tabel 1 og 3, mens andre bivirkninger inklusive bivirkninger fra andre studier er sammenfattet i tabel 4.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 4: Opsummering af bivirkninger pr. frekvensgruppe:

System-organklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Meget sjælden (<1/10.000)
Øjne		- Keratitis - Konjunktivitis ¹	- Ændringer i øjenvipperne ²		- Cornea-perforationer - Cornea-ulcerationer - Uveitis
Luftveje, thorax og mediastinum		- Epistaxis - Alvorlig interstitiel lungesygdom (ILD) ³			
Mave-tarm-kanalen	- Diarré ⁴	- Gastro-intestinal blødning ^{4,7}	- Gastro-intestinale perforationer ⁷		
Lever og galdeveje	- Abnorme leverfunktions-tests ⁵			- Lever-insufficiens ⁶	
Hud og subkutane væv		- Alopeci - Tør hud ¹ - Paronykie - Follikulitis - Acne/dermatitis acneiformis - Hudfissurer	- Hirsutisme - Øjenbryn-forandringer - Skøre og løse negle - Lette hud-reaktioner såsom hyperpigmentering	- Palmo-plantar erytro-dysæstesi	- Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse ⁷
Nyrer og urinveje		- Nedsat nyrefunktion ¹	- Nefrit ¹ - Proteinuri ¹		

¹ I klinisk studie PA.3.

² Inklusive indadgroende øjenvipper, forøget vækst og fortykkelse af øjenvipper

³ Inklusive dødsfald hos patienter, som fik Tarceva som behandling af NSCLC eller andre fremskredne solide tumorer (se pkt. 4.4). Der er observeret højere forekomst hos patienter af japansk oprindelse (se pkt. 4.4).

⁴ I kliniske studier har nogle tilfælde været i forbindelse med samtidig administration af warfarin og nogle gange med samtidig administration af NSAIDs (se pkt. 4.5).

⁵ Inklusive øget alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin. Disse var meget almindelige i klinisk studie PA.3 og almindelige i klinisk studie BR.21. Tilfældene var hovedsagligt af let eller moderat sværhedsgrad, forbigående eller forbundet med levermetastaser.

⁶ Inklusive letale tilfælde. Konfunderende faktorer indbefattede tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotoksiske lægemidler (se pkt. 4.4).

⁷ Inklusive letale tilfælde (se pkt. 4.4).

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger (se detaljer nedenfor).

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk stof, proteinkinasehæmmer, ATC-kode: L01XE03

Virkningsmekanisme

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

EGFR-mutationer kan føre til vedvarende aktivering af anti-apoptotiske og proliferative signalveje. Erlotinibs potente effektivitet til at blokere EGFR-medieret signalering i tumorer med EGFR-mutationer kan tilskrives den tætte binding af erlotinib til ATP-bindingsstedet i det muterede kinasedomæne i EGFR. På grund af blokering af den videre signalering stoppes celledelingen, og celledød induceres via den indre apoptotiske vej. Der er observeret tumorregression i musemodeller med fremtvunget ekspression af disse EGFR-aktiverende mutationer.

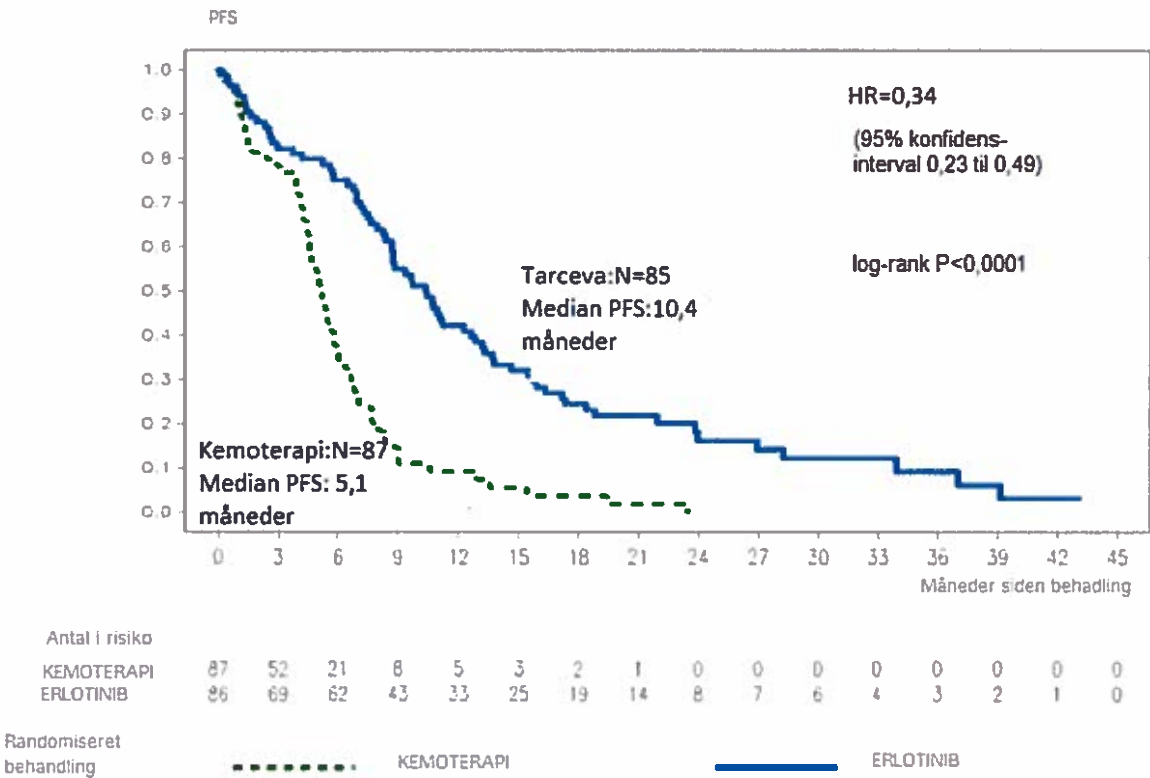
Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Det primære endepunkt var investigatorvurderet PFS. Effektrésultatene er vist i tabel 5.

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



Tabel 5: Effekteresultater for Tarceva *versus* kemoterapi i studiet ML20650 (EURTAC)

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

CR=komplet respons; PR=partiell respons

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

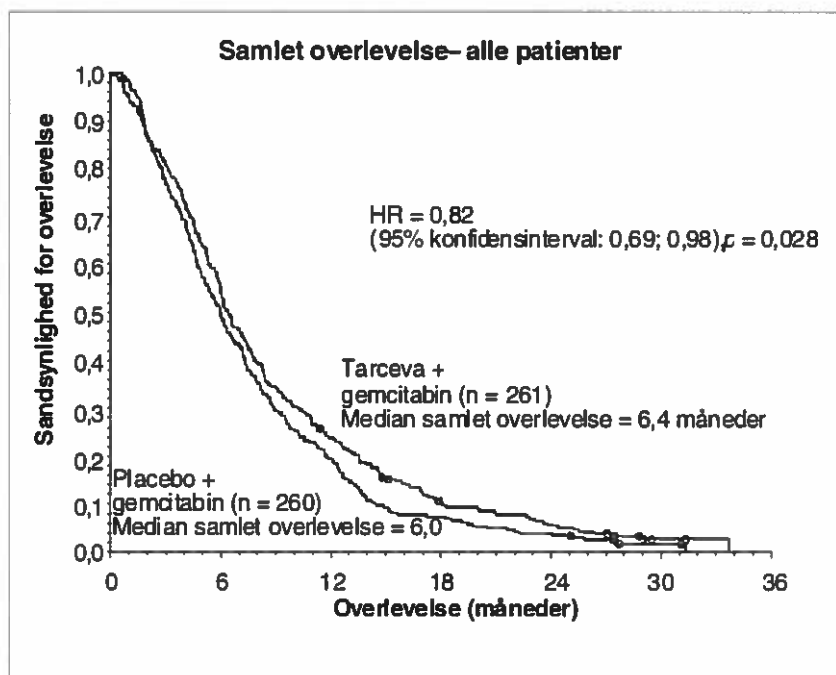
Virkning og sikkerhed af Tarceva i kombination med gemcitabin som 1. linje behandling blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastaserende pancreascancer. Patienterne blev randomiseret til kontinuerlig behandling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

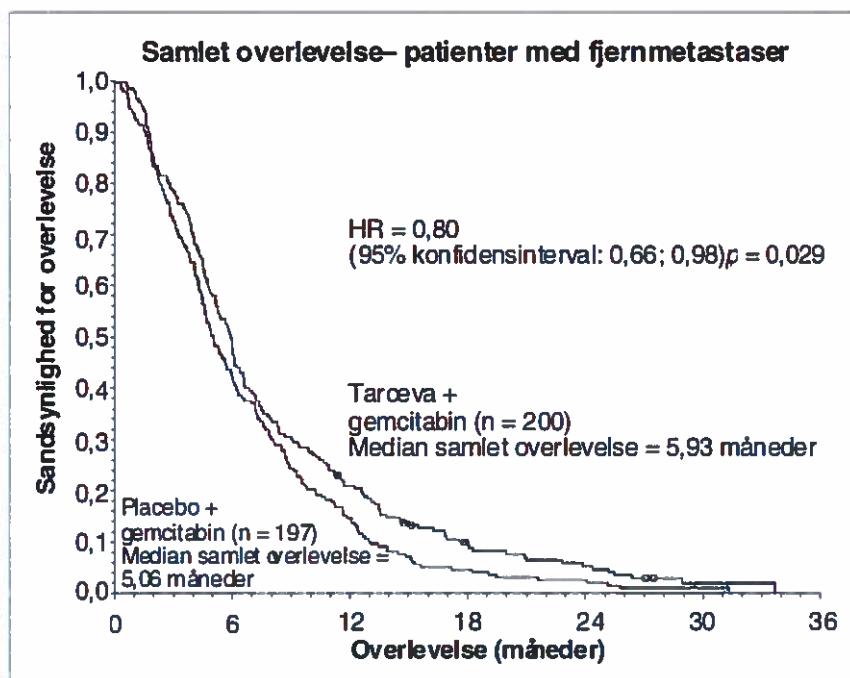
Bortset fra at der var lidt flere kvinder i erlotinib/gemcitabin-armen end i placebo/gemcitabin-armen var demografi og sygdomskaraktistika ved baseline ens for de to behandlingsgrupper, 100 mg Tarceva plus gemcitabin og placebo plus gemcitabin:

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

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

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





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

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

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Tarceva hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationerne ikke småcellet lungecancer og pancreascancer (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Biotransformation: Erlotinib metaboliseres i leveren af de hepatiske, humane cytokromer, primært af CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme af CYP3A4 i tarmen, af

CYP1A1 i lungerne og af IB1 i tumurvæv bidrager potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib.

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

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

Farmakokinetik hos specielle populationer:

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population: Der foreligger ingen specifikke studier hos børn.

Den ældre population: Der foreligger ingen specifikke studier hos ældre patienter.

Nedsat leverfunktion: Erlotinib nedbrydes primært i leveren. Hos patienter med solide tumorer og med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriske middeltal for erlotinib- AUC_{0-1} og C_{max} på henholdsvis 27000 ng•t/ml og 805 ng/ml. Hos patienter med sufficient leverfunktion inklusive patienter med primær leverkræft eller levermetastaser var de sammenlignelige værdier 29300 ng•t/ml og 1090 ng/ml. Selvom C_{max} var statistisk signifikant lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, anses forskellen ikke for at være klinisk relevant. Der foreligger ingen data om indvirkningen af alvorlig nedsat leverfunktion på erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetiske analyser ledsagedes øgede serumkoncentrationer af total bilirubin af en langsommere hastighed af erlotinib-clearance.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Natriumstivelsesglycolat type A

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat (E470 b)

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

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-blister forseglet med alufolie indeholdende 30 tabletter.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/311/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2005

Dato for sidste registrering: 2. juli 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Afventer ”Commission Decision”

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

