



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tarceva® 25 mg Filmtabletten
 Tarceva® 100 mg Filmtabletten
 Tarceva® 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tarceva 25 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 25 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

Tarceva 100 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 100 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

Tarceva 150 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 150 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Tarceva 25 mg Filmtabletten
 Jede 25 mg Filmtablette enthält 27,43 mg Lactose-Monohydrat.

Tarceva 100 mg Filmtabletten
 Jede 100 mg Filmtablette enthält 69,21 mg Lactose-Monohydrat.

Tarceva 150 mg Filmtabletten
 Jede 150 mg Filmtablette enthält 103,82 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Tarceva 25 mg Filmtabletten
 Weiße bis gelbliche, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung 'T 25' auf einer Seite.

Tarceva 100 mg Filmtabletten
 Weiße bis gelbliche, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung 'T 100' auf einer Seite.

Tarceva 150 mg Filmtabletten
 Weiße bis gelbliche, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung 'T 150' auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Tarceva ist zur *First-Line*-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.

Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach *First-Line*-Chemotherapie angezeigt.

Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Pankreaskarzinom

Tarceva in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnte ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tarceva sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt überwacht werden.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Es sollte ein Test auf EGFR-Mutationen entsprechend den zugelassenen Anwendungsgebieten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.1).

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 150 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen.

Patienten mit Pankreaskarzinom

Die empfohlene Dosis von Tarceva beträgt einmal täglich 100 mg und wird mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit in Kombination mit einer Gemcitabinbehandlung eingenommen (siehe hierzu Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation, SPC] für Gemcitabin für das Anwendungsgebiet Pankreaskarzinom). Bei Patienten, die innerhalb der ersten 4–8 Behandlungswochen keinen Ausschlag (Rash) entwickeln, sollte die weitere Behandlung mit Tarceva überdacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Falls eine Anpassung der Dosis erforderlich ist, sollte die Dosis in Schritten von 50 mg herabgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Tarceva ist in den Stärken 25 mg, 100 mg und 150 mg erhältlich.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten und -Modulatoren kann eine Dosisanpassung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Erlotinib wird durch Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung in die Galle eliminiert. Obwohl die Exposition gegenüber Erlotinib sowohl bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7–9) als auch bei Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich war, ist bei der Gabe von Tarceva an Patienten mit Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. Bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen

sollte eine Dosisverringerung von Tarceva oder eine Unterbrechung der Therapie mit Tarceva in Betracht gezogen werden. Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (AST/SGOT und ALT/SGPT > 5-fach des oberen Normalwertes) durchgeführt. Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (Serumkreatininkonzentration > 1,5-fach des oberen Normalwertes). Aufgrund pharmakokinetischer Daten scheint bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig zu sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Tarceva bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib wurde bei Patienten unter 18 Jahren in den zugelassenen Anwendungsgebieten nicht erwiesen. Die Anwendung von Tarceva in der Pädiatrie wird nicht empfohlen.

Raucher

Das Rauchen von Zigaretten erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib um 50%–60%. Die maximal verträgliche Dosis von Tarceva bei Patienten mit NSCLC, die Zigaretten rauchten, betrug 300 mg. Bei Patienten, die weiterhin rauchten, zeigte die 300-mg-Dosis in der *Second-Line*-Behandlung nach Chemotherapieversagen keine gesteigerte Wirksamkeit verglichen mit der empfohlenen 150-mg-Dosis. Die Sicherheitsdaten zwischen der 300-mg- und der 150-mg-Dosis waren vergleichbar, allerdings gab es bei Patienten, die eine höhere Dosis von Erlotinib erhielten, einen numerischen Anstieg von Hautausschlägen, interstitiellen Lungenerkrankungen und Durchfall. Daher sollte Rauchern geraten werden, das Rauchen einzustellen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Erlotinib oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Wenn die Anwendung von Tarceva zur *First-Line*-Behandlung oder als Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen wird, ist es wichtig, dass der EGFR-Mutationsstatus des Patienten ermittelt wird.

Ein validierter, robuster, zuverlässiger und sensitiver Test (mit einem vorbestimmten positiven Schwellenwert), der einen nachweislichen Nutzen zur Ermittlung des EGFR-Mutationsstatus demonstriert hat, sollte gemäß lokaler medizinischer Praxis genutzt werden. Hierfür sollte entweder Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe oder frei-zirkulie-

rende DNA (cfDNA) gewonnen aus einer Blut-(Plasma-)Probe verwendet werden.

Wenn bei Verwendung eines plasma-basierenden cfDNA-Test das Ergebnis für aktivierende Mutationen negativ ist, sollte aufgrund der Möglichkeit falsch-negativer Resultate der plasma-basierten Testungen wenn immer möglich eine Gewebetestung durchgeführt werden.

Raucher

Rauchern sollte geraten werden, das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen von Erlotinib bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedriger sind. Diese erniedrigten Plasmakonzentrationen sind wahrscheinlich klinisch signifikant (siehe Abschnitte 4.2, 4.5, 5.1 und 5.2).

Interstitielle Lungenerkrankung

Gelegentlich wurde von ILD (interstitielle Lungenerkrankung)-artigen Ereignissen, einschließlich Todesfällen, bei Patienten berichtet, die wegen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Pankreaskarzinoms oder eines anderen fortgeschrittenen soliden Tumors mit Tarceva behandelt wurden. In der zulassungsrelevanten Studie BR.21 lag die Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sowohl in der Placebogruppe als auch in der Tarceva Gruppe bei 0,8%. In einer Metaanalyse von randomisierten kontrollierten klinischen NSCLC-Studien (Phase-I-Studien und einarmige Phase-II-Studien wurden aufgrund von fehlenden Kontrollgruppen ausgeschlossen) betrug die Inzidenz von ILD-artigen Ereignissen unter Behandlung mit Tarceva 0,9% im Vergleich zu 0,4% bei Patienten in den Kontrollarmen. In der Pankreaskarzinom-Studie in Kombination mit Gemcitabin betrug die Inzidenz ILD-artiger Ereignisse in der Tarceva plus Gemcitabin-behandelten Gruppe 2,5% vs. 0,4% in der Gruppe, die Placebo plus Gemcitabin erhielt. Die bei Patienten mit Verdacht auf ILD-artige Ereignisse berichteten Diagnosen waren: Pneumonitis, Strahlungspneumonitis, Hypersensitivitätspneumonitis, interstitielle Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans, Lungenfibrose, akute respiratorische Insuffizienz (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Alveolitis und Lungeninfiltrat. Die Symptome traten einige Tage bis mehrere Monate nach Beginn der Therapie mit Tarceva auf. Störfaktoren bzw. beitragende Faktoren, wie beispielsweise eine begleitende oder zuvor durchgeführte Chemotherapie, eine vorausgegangene Strahlentherapie, eine vorbestehende Lungenparenchymerkrankung, Lungenmetastasen oder eine Lungeninfektion, lagen häufig vor. Eine höhere Inzidenz von ILD (ca. 5% mit einer Sterblichkeitsrate von 1,5%) wurde bei Patienten beobachtet, die an in Japan durchgeführten Studien teilnahmen.

Bei Patienten mit akut auftretenden neuen und/oder unerklärlichen progredienten Lungensymptomen wie Dyspnoe, Husten und Fieber, sollte die Behandlung mit Tarceva unterbrochen werden bis eine diagnostische Abklärung erfolgt ist. Patienten, die gleichzeitig mit Erlotinib und Gemcitabin behandelt werden, sollten sorgfältig auf die mögliche Entwicklung einer ILD-artigen

Toxizität überwacht werden. Falls eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert wird, sollte Tarceva abgesetzt und bei Bedarf eine geeignete Therapie in die Wege geleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diarrhö, Dehydrierung, Elektrolytstörungen und Nierenversagen

Bei etwa 50% der Patienten, die Tarceva erhalten haben, trat Diarrhö auf (einschließlich sehr seltener Fälle, die tödlich verliefen), die bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung z.B. mit Loperamid behandelt werden sollte. In manchen Fällen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. In den klinischen Studien wurden die Dosierungen in Schritten von 50 mg herabgesetzt. Die schrittweise Dosisreduktion um 25 mg wurde nicht untersucht. Falls ein Patient an schweren oder anhaltenden Formen von Diarrhö, Übelkeit, Appetitverlust oder Erbrechen leidet, die mit Dehydrierung verbunden sind, sollte die Therapie mit Tarceva unterbrochen und geeignete Maßnahmen zur Behandlung der Dehydrierung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8). Es gab seltene Berichte von Hypokaliämie und Nierenversagen (einschließlich Todesfälle). Einige Fälle traten nach einer schweren Dehydrierung in Folge von Diarrhö, Erbrechen und/oder Anorexie auf, während andere Fälle zusammen mit einer gleichzeitigen Chemotherapie als Störgröße auftraten. In Fällen schwererer oder anhaltender Formen von Diarrhö oder in Fällen, die zu einer Dehydrierung führen, vor allem bei Patientengruppen mit erschwerenden Risikofaktoren (insbesondere gleichzeitige Chemotherapie und Begleitmedikationen, Symptomen oder Erkrankungen oder anderen prädisponierenden Umständen einschließlich erhöhtes Alter), ist die Behandlung mit Tarceva zu unterbrechen und geeignete Maßnahmen zur intensiven, intravenösen Rehydrierung der Patienten sind zu ergreifen. Weiterhin sind die Nierenfunktion und die Serumelektrolyte einschließlich Kalium bei Patienten mit einem Risiko für Dehydrierung zu überwachen.

Hepatitis, Lebersversagen

Seltene Fälle von Lebersversagen (einschließlich Todesfälle) sind während der Behandlung mit Tarceva berichtet worden. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation. Deshalb sollten bei solchen Patienten regelmäßige Leberfunktionsuntersuchungen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Tarceva sollte bei schwerwiegenden Veränderungen der Leberfunktion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Tarceva wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Magen-Darm-Perforation

Patienten, die Tarceva erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Magen-Darm-Perforation, welche gelegentlich beobachtet wurde (einschließlich einiger Fälle, die tödlich verliefen). Patienten, die gleichzeitig antiangiogenetische Arzneimittel, Kortikosteroide, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) und/oder eine Taxan-basierte Chemotherapie erhalten, oder Patienten mit peptischen Ulzerationen oder Divertikulose in der Vorgeschichte, weisen dieses erhöhte Risiko auf. Tarceva sollte

dauerhaft nicht mehr bei Patienten angewendet werden, die eine Magen-Darm-Perforation entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

Bullöse und schuppene Hauterkrankungen

Fälle von bullösen, blasenbildenden und schuppene Hauterkrankungen wurden berichtet, einschließlich sehr seltener Fälle mit Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse, von denen einige Fälle tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Falls Patienten unter der Behandlung mit Tarceva schwere bullöse, blasenbildende oder schuppene Hauterkrankungen entwickeln, sollte die Therapie unterbrochen oder beendet werden. Patienten mit bullösen oder exfoliativen Hauterkrankungen sollten auf Hautinfektionen untersucht und nach lokalen Therapierichtlinien behandelt werden.

Augenerkrankungen

Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine Keratitis hinweisen, wie z.B. akute oder sich verschlechternde Augenentzündungen, tränende Augen, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen und/oder gerötete Augen, sollten umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden. Wenn die Diagnose einer ulzerativen Keratitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Tarceva unterbrochen oder abgebrochen werden. Wenn eine Keratitis diagnostiziert wurde, sollte der Nutzen einer Weiterbehandlung sorgfältig gegenüber den Risiken abgewogen werden. Tarceva sollte bei Patienten mit Keratitis, ulzerativer Keratitis oder schwerwiegender Augentrockenheit in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Das Tragen von Kontaktlinsen stellt ebenfalls einen Risikofaktor für Keratitis und Ulzerationen dar. Sehr selten wurde über Fälle von Hornhautperforationen oder Hornhautgeschwüren des Auges während der Anwendung von Tarceva berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Stark wirksame Induktoren von CYP3A4 können die Wirksamkeit von Erlotinib reduzieren, wohingegen starke Inhibitoren von CYP3A4 zu erhöhter Toxizität führen können. Die gleichzeitige Behandlung mit dieser Art von Substanzen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Wechselwirkungen

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, wie z.B. Protonenpumpenhemmer, H₂-Antagonisten und Antazida, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel, eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Erlotinib und H₂-Antagonisten oder Antazida sind unbekannt. Eine geringere Bioverfügbarkeit ist jedoch wahrscheinlich. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Kombinationen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung

mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Die Tabletten enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (< 23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. Tarceva ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Erlotinib und andere CYP-Substrate

Erlotinib ist ein starker Inhibitor von CYP1A1 und ein mäßiger Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C8, sowie ein starker Inhibitor der Glucuronidierung durch UGT1A1 *in vitro*.

Die physiologische Bedeutung der starken Inhibierung von CYP1A1 ist wegen der sehr geringen Expression von CYP1A1 in menschlichem Gewebe unbekannt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erlotinib mit Ciprofloxacin, einem moderaten CYP1A2-Inhibitor, erhöhte sich die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) signifikant um 39 %, während keine statistisch signifikante Veränderung von C_{max} gefunden wurde. In ähnlicher Weise ist die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten (AUC) um ungefähr 60 % bzw. die C_{max} um 48 % erhöht. Die klinische Relevanz dieser Erhöhung wurde nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Ciprofloxacin oder ein starker CYP1A2-Inhibitor (z. B. Fluvoxamin) mit Erlotinib kombiniert wird. Falls Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Erlotinib beobachtet werden, kann die Dosis von Erlotinib verringert werden.

Eine Vorbehandlung mit Tarceva bzw. eine gleichzeitige Gabe von Tarceva veränderte die Clearance der prototypischen CYP3A4-Substrate Midazolam und Erythromycin nicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Midazolam schien dadurch jedoch um bis zu 24 % reduziert zu werden. In einer anderen klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Erlotinib keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des gleichzeitig gegebenen CYP3A4/2C8-Substrates Paclitaxel hat. Signifikante Wechselwirkungen mit der Clearance anderer CYP3A4-Substrate sind daher unwahrscheinlich.

Die Inhibierung der Glucuronidierung kann Wechselwirkungen mit Arzneimitteln verursachen, die Substrate von UGT1A1 sind und ausschließlich über diesen Weg eliminiert werden. Patienten mit geringen Expressionspiegeln von UGT1A1 oder genetischen Glucuronidierungsstörungen (z. B. Gilbert-Syndrom) können erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin aufweisen und müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, haupt-

sächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen. Mögliche Wechselwirkungen können mit Wirkstoffen auftreten, die durch diese Enzyme verstoffwechselt werden oder bei denen es sich um Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme handelt.

Stark wirksame Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität verringern die Metabolisierung von Erlotinib und erhöhen dessen Plasmakonzentration. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Ketoconazol (zweimal täglich 200 mg oral über 5 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, eine erhöhte Exposition gegenüber Erlotinib (AUC um 86 % und C_{max} um 69 %) zur Folge. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Erlotinib gemeinsam mit hoch wirksamen CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Azol-Antimykotika (d. h. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol), Proteaseinhibitoren, Erythromycin oder Clarithromycin, gegeben wird. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Erlotinib reduziert werden, insbesondere beim Auftreten von Toxizitäten.

Stark wirksame Induktoren der CYP3A4-Aktivität verstärken die Metabolisierung von Erlotinib und verringern die Plasmakonzentration von Erlotinib signifikant. In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Gabe von Erlotinib und Rifampicin (einmal täglich 600 mg oral über 7 Tage), einem starken CYP3A4-Induktor, eine Abnahme der medianen AUC von Erlotinib um 69 % zur Folge. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin und einer Einzeldosis von 450 mg Tarceva resultierte in einer mittleren Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) von 57,5 % bezogen auf die AUC einer Einzeldosis von 150 mg Tarceva ohne die Gabe von Rifampicin. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und Induktoren von CYP3A4 sind daher zu vermeiden. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Tarceva und einem stark wirksamen Induktor von CYP3A4, wie z. B. Rifampicin, benötigen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 300 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit (einschließlich der Nieren- und Leberfunktion und der Serumelektrolyte) in Betracht zu ziehen. Bei guter Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen kann eine weitere Erhöhung auf 450 mg unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit in Betracht gezogen werden. Eine reduzierte Exposition kann auch bei anderen Induktoren auftreten, z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Barbituraten oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Vorsicht ist geboten, wenn diese Wirkstoffe zusammen mit Erlotinib gegeben werden. Nach Möglichkeit sollten Behandlungsalternativen ohne eine solche starke CYP3A4-induzierende Wirkung erwogen werden.

Erlotinib und Antikoagulanzen auf Cumarinbasis

Bei Patienten, die Tarceva erhielten, wurde eine Interaktion mit Antikoagulanzen auf Cumarinbasis einschließlich Warfarin berichtet, die zu einer erhöhten International

Normalized Ratio (INR) sowie zu Blutungen führte, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Patienten, die mit Antikoagulanzen auf Cumarinbasis behandelt werden, sind regelmäßig auf jegliche Veränderungen der Prothrombinzeit oder der INR zu überwachen.

Erlotinib und Statine

Die Kombination von Tarceva mit einem Statin kann die Wahrscheinlichkeit einer durch ein Statin verursachten Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, erhöhen. Dies wurde in seltenen Fällen beobachtet.

Erlotinib und Raucher

Ergebnisse einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie zeigten nach der Gabe von Tarceva bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikante Abnahme der $AUC_{0-\infty}$, C_{max} und der Plasmakonzentration nach 24 Stunden (2,8-, 1,5- bzw. 9-fach). Patienten, die immer noch rauchen, sollten ermutigt werden, so früh wie möglich vor Beginn der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da sonst die Plasmakonzentrationen von Erlotinib abnehmen. Die Daten der CURRENTS Studie erbrachten keinen Beweis für einen Vorteil der höheren Dosierung (300 mg) bei aktiven Rauchern im Vergleich zu der empfohlenen 150-mg-Dosierung. Die Sicherheitsdaten zwischen der 300-mg und der 150-mg-Dosis waren vergleichbar, allerdings gab es bei Patienten, die eine höhere Dosis von Erlotinib erhielten, einen numerischen Anstieg von Hautausschlägen, interstitiellen Lungenerkrankungen und Durchfall (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2).

Erlotinib und Inhibitoren des P-Glykoproteins

Erlotinib ist ein Substrat des Wirkstoff-Transporters P-Glykoprotein. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des P-Glykoproteins, wie z. B. Cyclosporin und Verapamil, kann zu einer veränderten Verteilung und/oder zu einer veränderten Elimination von Erlotinib führen. Die Auswirkungen dieser Interaktion, z. B. auf die ZNS-Toxizität, sind nicht untersucht. Daher ist in diesen Situationen Vorsicht geboten.

Erlotinib und Arzneimittel, die den pH-Wert verändern

Erlotinib ist charakterisiert durch eine verminderte Löslichkeit bei einem pH über 5. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken, können die Löslichkeit von Erlotinib verändern und somit auch dessen Bioverfügbarkeit. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Omeprazol, einem Protonenpumpenhemmer, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 46 % und die maximale Konzentration (C_{max}) um 61 %. Die t_{max} sowie die Halbwertszeit blieben unverändert. Die gleichzeitige Anwendung von Tarceva und 300 mg Ranitidin, einem H_2 -Rezeptorantagonisten, erniedrigte die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) um 33 % und die maximale Konzentration (C_{max}) um 54 %. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel eine Erhöhung der Dosis von Tarceva diesen Verlust an Exposition ausgleicht. Wenn jedoch Tarceva versetzt zu Ranitidin gegeben wurde, nämlich 2 Stun-

den vor oder 10 Stunden nach der zweimal täglichen Gabe von 150 mg Ranitidin, nahm die Exposition gegenüber Erlotinib (AUC) lediglich um 15% und die maximale Konzentration (C_{max}) um 17% ab. Die Wirkung von Antazida auf die Resorption von Erlotinib wurde nicht untersucht, jedoch kann die Resorption beeinträchtigt sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern vermieden werden sollte. Falls der Einsatz von Antazida während der Behandlung mit Tarceva als notwendig erachtet wird, sollte die Einnahme wenigstens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach der täglichen Tarceva Dosis erfolgen. Falls der Einsatz von Ranitidin erwogen wird, so sollte dies versetzt zur Gabe von Tarceva erfolgen. Tarceva ist hierbei mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Ranitidin Gabe einzunehmen.

Erlotinib und Gemcitabin

In einer Phase-Ib-Studie hatte Gemcitabin weder signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib noch hatte Erlotinib signifikante Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Gemcitabin.

Erlotinib und Carboplatin/Paclitaxel

Erlotinib erhöht die Konzentration von Platin. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib mit Carboplatin und Paclitaxel zu einer Erhöhung des AUC_{0-48} Gesamtplatins um 10,6%. Wenngleich statistisch signifikant, wird das Ausmaß dieses Unterschiedes nicht als klinisch relevant angesehen. In der klinischen Praxis können andere Kofaktoren, wie z.B. Nierenfunktionsstörung, zu einer erhöhten Exposition gegenüber Carboplatin führen. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Carboplatin bzw. Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von Erlotinib festgestellt.

Erlotinib und Capecitabin

Capecitabin kann die Konzentration von Erlotinib erhöhen. Die Gabe von Erlotinib in Kombination mit Capecitabin führte zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der AUC von Erlotinib sowie einer grenzwertigen Erhöhung der C_{max} im Vergleich zu den Werten, die in einer anderen Studie, in der Erlotinib als Monotherapie angewendet wurde, beobachtet wurde. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von Erlotinib auf die Pharmakokinetik von Capecitabin festgestellt.

Erlotinib und Proteasominhibitoren

Aufgrund ihres Wirkmechanismus können Proteasominhibitoren, einschließlich Bortezomib, die Wirkung von EGFR-Inhibitoren, einschließlich Erlotinib, beeinflussen. Diese Wirkung wird durch begrenzte klinische Daten und präklinische Studien, die eine EGFR-Degradierung durch das Proteasom zeigen, unterstützt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine entsprechenden Daten für die Anwendung von Erlotinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Hinweise auf eine Teratogenität oder auf eine anormale Geburt. Je-

doch kann eine negative Auswirkung auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden, da in Studien an Ratten und Kaninchen eine erhöhte embryonale/fötale Letalität nachgewiesen worden ist (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva eine Schwangerschaft zu vermeiden. Für die Dauer der Behandlung und während mindestens 2 Wochen nach deren Beendigung ist eine wirksame Empfängnisverhütung durchzuführen. Bei schwangeren Frauen sollte die Therapie nur dann fortgeführt werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter gegenüber dem Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Erlotinib in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirkung von Tarceva auf die Produktion von Muttermilch oder das Vorhandensein in der Muttermilch zu prüfen. Da die Gefahr einer Schädigung für den gestillten Säugling nicht bekannt ist, müssen Mütter angewiesen werden, während der Behandlung mit Tarceva und noch mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. Jedoch kann eine negative Auswirkung auf die Fertilität nicht ausgeschlossen werden, da tierexperimentelle Studien Auswirkungen auf Parameter der Reproduktion gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt; Erlotinib steht jedoch nicht in Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Die Untersuchungen zur Sicherheit von Tarceva basieren auf Daten von mehr als 1.500 Patienten, die mindestens eine 150 mg-Dosis Tarceva als Monotherapie, und mehr als 300 Patienten, die 100 mg oder 150 mg Tarceva in Kombination mit Gemcitabin erhalten haben.

Das Auftreten von Nebenwirkungen aus klinischen Studien, die unter Anwendung von Tarceva als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie berichtet wurden, sind gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Schweregrad in Tabelle 1 zusammengefasst. Bei den aufgeführten Nebenwirkungen handelt es sich um diejenigen, die bei mindestens 10% (der mit Tarceva behandelten) Patienten berichtet wurden und häufiger ($\geq 3\%$) bei mit Tarceva behandelten Patienten als im Vergleichsarm auftraten. Andere Neben-

wirkungen, einschließlich Nebenwirkungen aus anderen Studien, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Tabelle 1) sind nach MedDRA Systemorganklasse aufgeführt. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Tarceva als Monotherapie verabreicht)

First-Line-Behandlung von Patienten mit EGFR-Mutationen

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie ML20650, in die 154 Patienten eingeschlossen waren, wurde die Sicherheit von Tarceva bei der First-Line-Behandlung von Patienten mit NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen bei 75 Patienten bewertet. Bei diesen Patienten wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Tarceva behandelten Patienten in Studie ML20650 auftraten, waren Ausschlag und Diarrhö (alle Schweregrade, 80% bzw. 57%). Die meisten waren vom Grad 1/2 und ohne Intervention kontrollierbar. Ausschlag und Diarrhö von Grad 3 traten bei 9% bzw. 4% der Patienten auf. Ausschlag oder Diarrhö von Grad 4 wurden nicht beobachtet. Sowohl Ausschlag als auch Diarrhö führten bei 1% der Patienten zum Absetzen von Tarceva. Dosisanpassungen (Unterbrechungen oder Verringerungen) wegen Ausschlag und Diarrhö waren bei 11% bzw. 7% der Patienten erforderlich.

Erhaltungstherapie

In zwei anderen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien, BO18192 (SATURN) und BO25460 (IUNO), wurde Tarceva als Erhaltungstherapie nach der First-Line-Chemotherapie angewendet. Diese Studien wurden mit insgesamt 1.532 Patienten mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC nach platinbasierter First-Line-Standardtherapie durchgeführt. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Tarceva behandelten Patienten in den Studien BO18192 und BO25460 auftraten, waren Ausschlag (BO18192: alle Schweregrade: 49,2%; Grad 3: 6,0%; BO25460: alle Grade: 39,4%; Grad 3: 5,0%) und Diarrhö (BO18192: alle Grade: 20,3%; Grad 3: 1,8%; BO25460: alle Grade: 24,2%; Grad 3: 2,5%). In keiner der beiden Studien wurde Ausschlag oder Diarrhö von Grad 4 beobachtet. Ausschlag und Diarrhö führten bei 1% bzw. $< 1\%$ der Patienten in Studie BO18192 zum Absetzen von Tarceva. In Studie BO25460 kam es weder wegen Ausschlag noch Diarrhö zum Absetzen von Tarceva. Dosisanpassungen (Unterbrechungen oder Verringerungen) wegen Ausschlag oder Diarrhö waren in Studie BO18192 bei 8,3% bzw. 3% der Patienten und in Studie



Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in den Studien BR.21 (Tarceva Monotherapie) und PA.3 (Tarceva in Kombination mit Gemcitabin) bei ≥ 10 % der Patienten und häufiger (≥ 3 %) im Tarceva-Arm als im Vergleichsarm auftraten

Schweregrad nach NCI-CTC	Tarceva (BR.21) n = 485			Tarceva (PA.3) n = 259			Häufigkeits- kategorie – größte Inzidenz
	Alle Schwere- grade	3	4	Alle Schwere- grade	3	4	
Bevorzugter MedDRA-Ausdruck	%	%	%	%	%	%	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Infektion*	24	4	0	31	3	< 1	sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Anorexie Gewichtsverlust	52 –	8 –	1 –	– 39	– 2	– 0	sehr häufig sehr häufig
Augenerkrankungen Keratokonjunktivitis sicca Konjunktivitis	12 12	0 < 1	0 0	– –	– –	– –	sehr häufig sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen Depression	–	–	–	19	2	0	sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems Neuropathie Kopfschmerzen	– –	– –	– –	13 15	1 < 1	< 1 0	sehr häufig sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Dyspnoe Husten	41 33	17 4	11 0	– 16	– 0	– 0	sehr häufig sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö** Übelkeit Erbrechen Stomatitis Abdominalschmerz Dyspepsie Flatulenz	54 33 23 17 11 – –	6 3 2 < 1 2 – –	< 1 0 < 1 0 < 1 – –	48 – – 22 – 17 13	5 – – < 1 – < 1 0	< 1 – – 0 – 0 0	sehr häufig sehr häufig sehr häufig sehr häufig sehr häufig sehr häufig sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Ausschlag (Rash)*** Pruritus Trockene Haut Alopezie	75 13 12 –	8 < 1 0 –	< 1 0 0 –	69 – – 14	5 – – 0	0 – – 0	sehr häufig sehr häufig sehr häufig sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Ermüdung Pyrexie Rigor	52 – –	14 – –	4 – –	73 36 12	14 3 0	2 0 0	sehr häufig sehr häufig sehr häufig

* Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, beinhalteten Pneumonie, Sepsis und Zellulitis.
 ** Kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen.
 *** Ausschlag (Rash) beinhaltetete akneiforme Dermatitis.
 – entspricht Prozentzahl unter Schwellenwert

BO25460 bei 5,6 % bzw. 2,8 % der Patienten erforderlich.

Second-Line- und nachfolgende Behandlung

In einer randomisierten Doppelblindstudie (BR.21; Tarceva als Second-Line-Therapie verabreicht) wurden als häufigste Nebenwirkungen Ausschlag (Rash) (75 %) und Diarrhö (54 %) berichtet. Diese waren größtenteils vom Schweregrad 1/2 und ließen sich ohne Intervention handhaben. Ausschläge (Rash) und Diarrhö des Schweregrads 3/4 kamen bei 9 % bzw. 6 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden,

vor und führten jeweils bei 1 % der Patienten zum Abbruch der Studie. Eine Dosisreduktion wegen Ausschlag (Rash) und Durchfall war bei 6 % bzw. 1 % der Patienten erforderlich. In der Studie BR.21 betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags 8 Tage und bis zum Auftreten von Diarrhö 12 Tage.

Im Allgemeinen äußert sich der Ausschlag (Rash) als milder bis mäßiger erythematöser und papulopustulöser Ausschlag (Rash), der auf sonnenexponierten Hautstellen auftreten oder sich verschlechtern kann. Für Patienten, die der Sonne ausgesetzt sind, kann das Tragen von schützender Kleidung

und/oder die Verwendung eines Sonnenschutzmittels (z. B. auf mineralischer Basis) angeraten sein.

Pankreaskarzinom (Anwendung von Tarceva zusammen mit Gemcitabin)

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie PA.3 bei Patienten mit Pankreaskarzinom, die 100 mg Tarceva plus Gemcitabin erhielten, waren Fatigue, Ausschlag und Diarrhö. Im Arm mit Tarceva und Gemcitabin wurden Ausschlag und Diarrhö von Grad 3/4 bei jeweils 5 % der Patienten berichtet. Die mediane Dauer bis zum Auftreten von Ausschlag und Diarrhö betrug 10 Tage bzw. 15 Tage. Ausschlag und Diarrhö führten jeweils bei 2 % der Patienten zu einer Verringerung der Dosis und bei bis zu 1 % der mit Tarceva und Gemcitabin behandelten Patienten zu einem Studienabbruch.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Orale Einzeldosen von Tarceva von bis zu 1.000 mg Erlotinib bei gesunden Probanden bzw. von bis zu 1.600 mg bei Patienten mit Krebs erwiesen sich als verträglich. Die wiederholte Gabe von zweimal täglich 200 mg an gesunde Probanden wurde schon nach wenigen Behandlungstagen schlecht vertragen. Aufgrund der Resultate dieser Studien kann es bei Gabe von Dosen, die über der empfohlenen Dosis liegen, zu schweren Nebenwirkungen wie Diarrhö, Ausschlag (Rash) und möglicherweise zu einer erhöhten Aktivität der hepatischen Aminotransferasen kommen.

Behandlung

Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Gabe von Tarceva vorübergehend eingestellt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel Proteinkinase-Hemmer, ATC-Code: L01XE03

Wirkmechanismus

Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien

Körpersystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Augenerkrankungen		– Keratitis – Konjunktivitis ¹	– Veränderungen der Wimpern ²		– Hornhautgeschwüre – Hornhautperforationen – Uveitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		– Epistaxis	– Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) ³		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	– Diarrhö ⁷	– Gastrointestinale Blutungen ^{4,7}	– Magen-Darm-Perforationen ⁷		
Leber- und Gallenerkrankungen	– Veränderte Leberfunktionswerte ⁵			– Leberversagen ⁶	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	– Hautausschlag	– Alopezie – Trockene Haut ¹ – Paronychie – Follikulitis – Akne/akneiforme Dermatitis – Hautrisse	– Hirsutismus – Veränderungen der Augenbrauen – Brüchige und sich ablösende Fingernägel – Milde Hautreaktionen wie Hyperpigmentierung	– Palmarplantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (Hand-Fuß Syndrom)	– Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse ⁷
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		– Niereninsuffizienz ¹	– Nephritis ¹ – Proteinurie ¹		

¹ in Studie PA.3.
² einschließlich einwachsender Wimpern, übermäßiges Wachstum und Verdickung der Wimpern.
³ einschließlich Todesfälle, bei Patienten, die zur Behandlung eines NSCLC oder anderer solider Tumoren im fortgeschrittenen Stadium Tarceva erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4). Eine höhere Inzidenz wurde bei Patienten in Japan beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
⁴ In klinischen Studien entfielen einige Berichte auf Patienten, denen gleichzeitig Warfarin gegeben wurde und einige auf Patienten, die gleichzeitig nicht-steroidale Antiphlogistika erhielten (siehe Abschnitt 4.5).
⁵ einschließlich erhöhte Alaninaminotransferase [ALT]- und Aspartataminotransferase [AST]-Spiegel sowie erhöhtes Bilirubin (sehr häufig in der klinischen Studie PA.3 und häufig in der klinischen Studie BR.21). Diese Veränderungen waren hauptsächlich von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und traten nur vorübergehend auf oder hingen mit Lebermetastasen zusammen.
⁶ einschließlich Todesfälle. Eingeschlossen waren Störgrößen wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine gleichzeitige hepatotoxische Medikation (siehe Abschnitt 4.4).
⁷ einschließlich Todesfälle (siehe Abschnitt 4.4).

Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.

Eine Mutation im EGFR kann zu einer konstitutiven Aktivierung von antiapoptotischen und proliferativen Signalwegen führen. Die starke Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR vermittelten Signalkaskaden in diesen EGFR-Mutationen positiven Tumoren basiert auf der festen Bindung von Erlotinib mit der ATP-Bindungsstelle in der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gestoppt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet. In einem Mausmodell, bei dem diese aktivierenden EGFR-Mutationen exprimiert werden, wurde eine Tumoregression beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

– First-Line-Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Tarceva als Monotherapie verabreicht)

Die Wirksamkeit einer First-Line-Behandlung mit Tarceva bei Patienten mit NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurde in einer randomisierten, offenen Phase III-

Studie (ML20650, EURTAC) beurteilt. Diese Studie wurde mit kaukasischen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IV) durchgeführt, die noch keine vorangegangene Chemotherapie oder andere systemische Antitumor-Therapien zur Behandlung ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben und die Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR (Exon 19 Deletion oder Exon 21 Mutation) aufwiesen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit 150 mg Tarceva täglich oder bis zu vier Zyklen einer platinbasierten Doublet-Chemotherapie.

Der primäre Endpunkt war die durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überlebenszeit. Die Ergebnisse der Studie zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Abbildung 1

– NSCLC-Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie (Tarceva als Monotherapie verabreicht)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als Erhaltungstherapie nach einer First-Line-Chemotherapie beim NSCLC wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BO18192, SATURN) untersucht. Diese Studie wurde mit 889 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, deren

Krankheitsaktivität nach 4 Zyklen einer platinbasierten Doublet-Chemotherapie nicht weiter fortgeschritten war. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten bis zum Fortschreiten ihrer Krankheitsaktivität entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Der primäre Endpunkt der Studie schloss die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) bei allen Patienten ein. Die Ausgangswerte zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen waren zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Patienten mit einem ECOG-Performance-Status > 1, signifikanten hepatischen oder renalen Komorbiditäten wurden nicht in die klinische Studie einbezogen.

In dieser Studie zeigte die Gesamtpopulation einen Vorteil bezüglich des primären Endpunktes PFS (HR = 0,71, p < 0,0001) und des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben (OS) (HR = 0,81, p = 0,0088). Allerdings wurde der größte Nutzen in einer vordefinierten exploratorischen Analyse bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (n = 49) beobachtet, die einen substanzialen PFS Vorteil zeigten (HR = 0,10, 95 % KI, 0,04 bis 0,25; p < 0,0001) und eine HR für Gesamtüberleben von 0,83 (95 % KI, 0,34 bis 2,02). 67 % der Placebopatienten in der EGFR-Mutation positiven Subgruppe erhielten eine Zweit- oder weitere Behandlungslinie mit EGFR-TKIs.



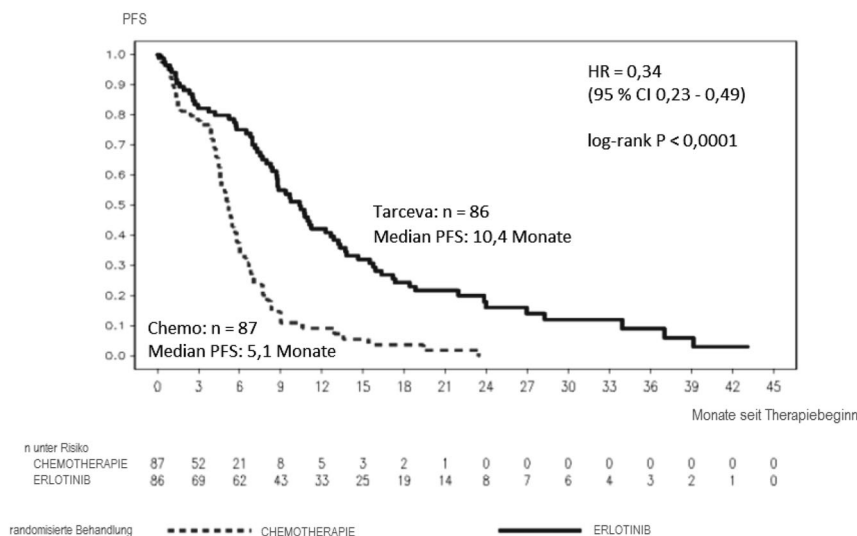
Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Tarceva verglichen mit Chemotherapie in Studie ML20650 (EURTAC)

	Tarceva	Chemo-therapie	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
Interimsanalyse (im Voraus festgelegt, 35 % der Daten zum Gesamtüberleben vorhanden) (n = 153) Cut-off-Datum: Aug 2010	n = 77	n = 76		
Primärer Endpunkt: Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS, Median in Monaten)* Beurteilung durch Prüfarzt**	9,4	5,2	0,42 [0,27–0,64]	p < 0,0001
Unabhängige Beurteilung**	10,4	5,4	0,47 [0,27–0,78]	p = 0,003
Beste Gesamtansprechrate (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
Gesamtüberleben (OS, Monate)	22,9	18,8	0,80 [0,47–1,37]	p = 0,4170
Exploratorische Analyse (40 % der Daten zum Gesamtüberleben vorhanden) (n = 173) Cut-off-Datum: Jan 2011	n = 86	n = 87		
PFS (Median in Monaten), Beurteilung durch Prüfarzt	9,7	5,2	0,37 [0,27–0,54]	p < 0,0001
Beste Gesamtansprechrate (CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
Gesamtüberleben (OS, Monate)	19,3	19,5	1,04 [0,65–1,68]	p = 0,8702
Aktualisierte Analyse (62 % der Daten zum Gesamtüberleben vorhanden) (n = 173) Cut-off-Datum: April 2012	n = 86	n = 87		
PFS (Median in Monaten)	10,4	5,1	0,34 [0,23–0,49]	p < 0,0001
Gesamtüberleben*** (OS, Monate)	22,9	20,8	0,93 [0,64–1,36]	p = 0,7149

CR = komplettes Ansprechen; PR= partielles Ansprechen

- * Es wurde eine Verringerung des Risikos für eine Krankheitsprogression oder Tod um 58 % beobachtet
- ** Die Gesamt-Übereinstimmungsrate zwischen der Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt und durch das IRC betrug 70 %
- *** Es wurde eine hohe Crossover-Rate beobachtet: 82 % der Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten eine nachfolgende Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor und bis auf zwei dieser Patienten erhielten alle nachfolgend Tarceva.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve – PFS durch Prüfarzt beurteilt, in Studie ML20650 (EURTAC) (April 2012 Cut-off-Datum)



Die Studie BO25460 (IUNO) wurde mit 643 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC durchgeführt, deren Tumoren keine aktivierende EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion oder Exon 21 L858R Mutation) hatten und die nach vier Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie ohne Krankheitsprogression waren.

Das Studienziel war der Vergleich des Gesamtüberlebens nach *First-Line*-Erhaltungstherapie mit Erlotinib vs. Erlotinib verabreicht ab dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression. Die Studie erreichte den primären Endpunkt nicht. Das OS von Tarceva als *First-Line*-Erhaltungstherapie war nicht besser als Tarceva als Zweitlinienbehandlung bei Patienten, deren Tumoren keine aktivierende EGFR-Mutation hatten (HR = 1,02, 95 % KI, 0,85 bis 1,22, p = 0,82). Der sekundäre Endpunkt PFS zeigte keinen Unterschied zwischen Tarceva und Placebo bei einer Erhaltungstherapie (HR = 0,94, 95 % KI, 0,80 bis 1,11; p = 0,48).

Basierend auf den Daten der Studie BO25460 (IUNO) wird Tarceva bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutation nicht zur *First-Line*-Erhaltungstherapie empfohlen.

– NSCLC-Behandlung nach Versagen von mindestens einem vorangegangenen Chemotherapieregime (Tarceva als Monotherapie verabreicht)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva als *Second-/Third-Line*-Therapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (BR.21) mit 731 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC gezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hatte. Die Patienten erhielten nach einem Randomisierungsschema im Verhältnis 2:1 entweder einmal täglich 150 mg Tarceva oder Placebo als orale Gabe. Die Studienendpunkte umfassten die Gesamtüberlebenszeit, die progressionsfreie Überlebenszeit, die Ansprechrate, die Ansprechdauer, die Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome des Lungenkarzinoms (Husten, Dyspnoe und Schmerz), sowie Sicherheit. Der primäre Endpunkt war die Überlebenszeit.

Die demographischen Merkmale waren für beide Patientengruppen in etwa gleich. Rund zwei Drittel der Patienten waren Männer, und etwa ein Drittel wiesen einen ECOG-Performance-Status(PS)-Ausgangswert von 2 auf; 9 % hatten einen ECOG-PS-Ausgangswert von 3. 93 % der Patienten in der Tarceva Gruppe bzw. 92 % in der Placebogruppe waren mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt worden, und 36 % bzw. 37 % von ihnen erhielten eine Vorbehandlung mit einem Taxan.

Das bereinigte Risikoverhältnis in Bezug auf den Tod des Patienten zwischen der Tarceva Gruppe und der Placebogruppe belief sich auf 0,73 (95 % KI, 0,60 bis 0,87) (p = 0,001). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 31,2 % in der Tarceva Gruppe bzw. 21,5 % in der Placebogruppe. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug in der Tarceva Gruppe 6,7 Monate (95 % KI, 5,5 bis 7,8 Mo-

nate), gegenüber 4,7 Monaten in der Placebogruppe (95 % KI, 4,1 bis 6,3 Monate).

Die Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit wurden in den verschiedenen Patientenuntergruppen untersucht. Die Auswirkungen von Tarceva auf die Gesamtüberlebenszeit waren bei Patienten mit einem Ausgangswert für den Performance-Status (ECOG) von 2–3 (HR = 0,77; 95 % KI 0,6–1,0) oder 0–1 (HR = 0,73; 95 % KI 0,6–0,9), bei männlichen (HR = 0,76; 95 % KI 0,6–0,9) oder weiblichen Patienten (HR = 0,80; 95 % KI 0,6–1,1), bei Patienten unter 65 Jahren (HR = 0,75; 95 % KI 0,6–0,9) oder bei älteren Patienten (HR = 0,79; 95 % KI 0,6–1,0), bei Patienten mit einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,76; 95 % KI 0,6–1,0) oder mehr als einer vorausgegangenen Therapie (HR = 0,75; 95 % KI 0,6–1,0), bei kaukasischen Patienten (HR = 0,79; 95 % KI 0,6–1,0) oder bei asiatischen Patienten (HR = 0,61; 95 % KI 0,4–1,0), bei Patienten mit Adenokarzinomen (HR = 0,71; 95 % KI 0,6–0,9) oder mit Plattenepithelkarzinomen (HR = 0,67; 95 % KI 0,5–0,9), jedoch nicht bei Patienten mit anderen histologischen Befunden (HR = 1,04; 95 % KI 0,7–1,5), bei Patienten im Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,92; 95 % KI 0,7–1,2) oder bei Patienten < Stadium IV der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (HR = 0,65; 95 % KI 0,5–0,8) ähnlich. Patienten, die nie geraucht hatten, hatten einen viel größeren Nutzen durch die Erlotinib-Behandlung (Überlebenszeit HR = 0,42; 95 % KI 0,28–0,64) verglichen mit Rauchern oder ehemaligen Rauchern (HR = 0,87; 95 % KI 0,71–1,05).

Bei den 45 % der Patienten mit bekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis bei den Patienten mit EGFR-positivem Tumor 0,68 (95 % KI 0,49–0,94) und bei den Patienten mit EGFR-negativem Tumor 0,93 (95 % KI 0,63–1,36) (definiert anhand des IHC-Systems unter Anwendung des diagnostischen Tests EGFR pharmDx; EGFR-negativ wurde definiert durch weniger als 10 % gefärbte Tumorzellen). Bei den verbleibenden 55 % der Patienten mit unbekanntem EGFR-Expressionsstatus betrug das Risikoverhältnis 0,77 (95 % KI 0,61–0,98).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 9,7 Wochen (95 % KI, 8,4 bis 12,4 Wochen) in der Tarceva Gruppe, gegenüber 8,0 Wochen (95 % KI, 7,9 bis 8,1 Wochen) in der Placebogruppe.

Die objektive Ansprechrate gemäß RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) betrug 8,9 % (95 % KI, 6,4 bis 12,0) in der Tarceva Gruppe.

Die ersten 330 Patienten wurden zentral ausgewertet (Ansprechrate 6,2 %); 401 Patienten wurden durch den Prüfer ausgewertet (Ansprechrate 11,2 %).

Die mediane Ansprehdauer betrug 34,3 Wochen (Bereich: 9,7 bis 57,6+ Wochen). Der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung betrug 44,0 % in der Tarceva Gruppe bzw. 27,5 % in der Placebogruppe (p = 0,004).

Ein Überlebensvorteil durch Tarceva wurde auch bei Patienten beobachtet, die kein objektives Tumor-Ansprechen erzielten (ge-

mäß RECIST). Dies wurde bestätigt durch ein Risikoverhältnis von 0,82 (95 % KI, 0,68 bis 0,99) in Bezug auf den Tod bei Patienten, deren bestes Ansprechen eine Krankheitsstabilisierung oder Krankheitsprogression war.

Tarceva bewirkte eine positive Auswirkung auf die Symptome, indem es die Dauer bis zur Verschlimmerung von Husten, Dyspnoe und Schmerz gegenüber Placebo signifikant verlängerte.

In einer doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie (MO22162, CURRENTS), in der zwei Dosierungen von Tarceva (300 mg vs. 150 mg) bei Rauchern (Mittelwert von 38 Packungsjahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der Second-Line-Behandlung nach Chemotherapieversagen verglichen wurden, zeigte die 300-mg-Dosis von Tarceva im Vergleich zu der empfohlenen Dosis keinen Vorteil in Bezug auf das PFS (7,00 vs. 6,86 Wochen).

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit entsprachen dem primären Endpunkt und es wurde kein Unterschied im OS (Gesamtüberleben) zwischen Patienten, die mit der 300-mg- oder 150-mg-Dosis täglich behandelt wurden, festgestellt (HR = 1,03; 95 % KI 0,80–1,32). Die Sicherheitsdaten zwischen der 300-mg- und der 150-mg-Dosis waren vergleichbar, allerdings gab es bei Patienten, die eine höhere Dosis von Erlotinib erhielten, einen numerischen Anstieg von Hautausschlägen, interstitiellen Lungenerkrankungen und Durchfall. Die Daten der CURRENTS Studie erbrachten kein Beweis für einen Vorteil der höheren Dosierung von Erlotinib (300 mg) bei aktiven Rauchern im Vergleich zu der empfohlenen 150-mg-Dosierung.

Die Patienten in dieser Studie wurden nicht anhand ihres EGFR-Mutationsstatus ausgewählt. Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2.

– **Pankreaskarzinom (Tarceva in Studie PA.3 zusammen mit Gemcitabin verabreicht)**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tarceva in Kombination mit Gemcitabin als Erstlinientherapie wurde anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Pankreaskarzinom beurteilt. Die Patienten erhielten randomisiert entweder einmal täglich Tarceva oder Placebo gemäß einem durchgehenden Behandlungsplan in einer Kombination mit einer intravenösen Gabe von Gemcitabin (1.000 mg/m², Zyklus 1 – an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 und 43 eines 8-Wochen-Zyklus; Zyklus 2 und nachfolgende Zyklen – an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-Wochen-Zyklus [siehe Gemcitabin SPC für die zugelassene Dosis und den Behandlungsplan bei Pankreaskarzinom]). Tarceva oder Placebo wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten einmal täglich oral eingenommen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit.

Die Ausgangsdaten zu den demographischen Merkmalen und den Krankheitsmerkmalen der Patienten waren zwischen

den beiden Behandlungsgruppen, 100 mg Tarceva plus Gemcitabin oder Placebo plus Gemcitabin, ähnlich – mit Ausnahme eines etwas höheren Anteils weiblicher Patienten im Erlotinib/Gemcitabin-Behandlungsarm als im Placebo/Gemcitabin-Behandlungsarm:

Ausgangswerte	Tarceva	Placebo
Anteil Frauen	51 %	44 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 0	31 %	32 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 1	51 %	51 %
ECOG-Performance-Status (PS)-Ausgangswert = 2	17 %	17 %
Metastasierende Erkrankung als initiale Manifestation	77 %	76 %

Die Überlebenszeit wurde in der *intent-to-treat* Population auf Basis der Follow-Up Überlebensdaten untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (die Ergebnisse der Patientengruppen mit metastasierter oder lokal fortgeschrittener Erkrankung stammen von einer explorativen Subgruppenanalyse).

Siehe Tabelle und Abbildungen auf Seite 9

Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem günstigen klinischen Bild bei Initialdiagnose (geringe Schmerzintensität, gute Lebensqualität und guter Performance-Status) einen größeren Nutzen aus der Behandlung mit Tarceva ziehen können. Der Nutzen begründet sich hauptsächlich auf einer geringen Schmerzintensität.

In einer Post-hoc-Analyse zeigten Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, eine längere Gesamtüberlebenszeit, wenn sie einen Ausschlag (Rash) entwickelten als wenn sie keinen Ausschlag (Rash) entwickelten (mediane Gesamtüberlebenszeit 7,2 Monate gegenüber 5 Monate, Risikoverhältnis 0,61). 90 % der Patienten, die mit Tarceva behandelt wurden, entwickelten innerhalb der ersten 44 Tage einen Ausschlag (Rash). Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ausschlags (Rash) betrug 10 Tage.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tarceva eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in den zugelassenen Anwendungsgebieten Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom und Pankreaskarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

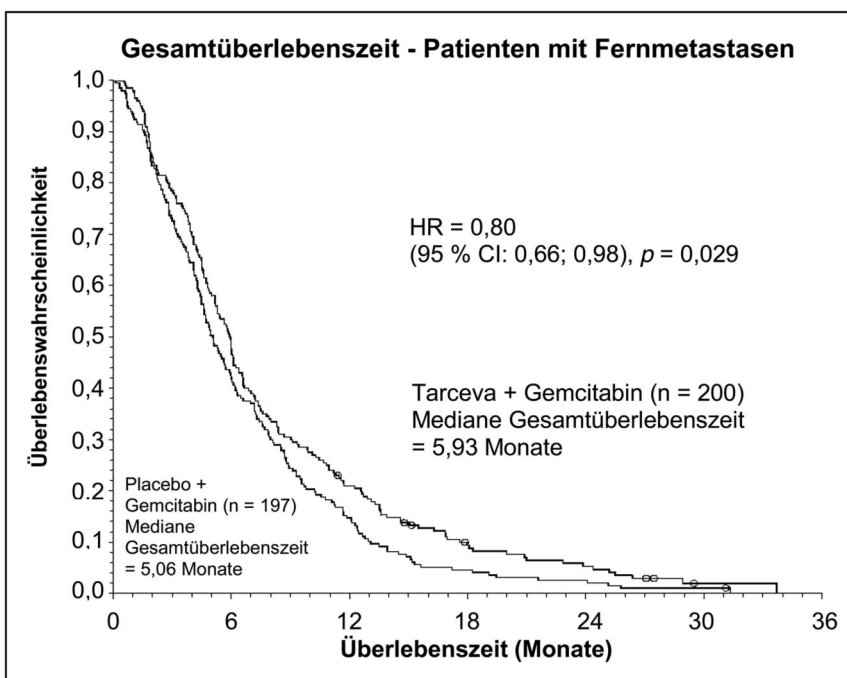
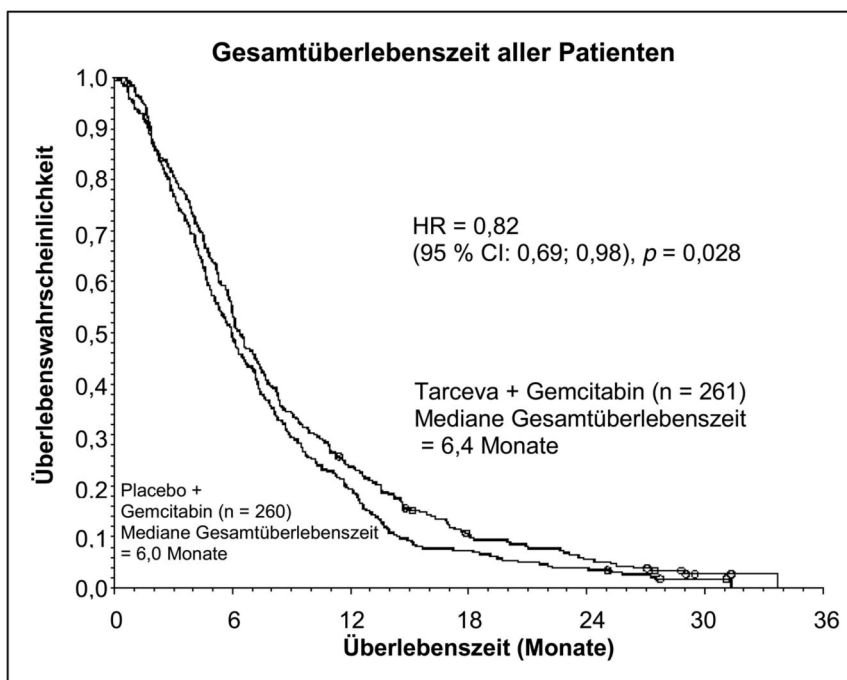
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Erlotinib nach etwa 4 Stunden erreicht. Im Rahmen einer Studie mit gesunden Probanden lag die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit bei 59 %. Die Exposition nach oraler Gabe kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sein.



Ergebnis	Tarceva (Monate)	Placebo (Monate)	Differenz (Monate)	Differenz KI	HR	KI von HR	p-Wert
Gesamtpopulation							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Population mit metastasierter Erkrankung							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Population mit lokal fortgeschrittener Erkrankung							
Mediane Gesamtüberlebenszeit	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Mittlere Gesamtüberlebenszeit	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Verteilung

Erlotinib hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von durchschnittlich 232 l und diffundiert in menschliches Tumorgewebe. In einer Studie mit 4 Patienten (3 mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [NSCLC] und 1 Patient mit Kehlkopfkarcinom), die täglich 150 mg Tarceva oral erhielten, wurden in Tumorgewebeproben, die am Tag 9 der Therapie chirurgisch entnommen worden waren, Konzentrationen von Erlotinib gemessen, die sich auf durchschnittlich 1.185 ng/g Gewebe beliefen. Dieser Wert entspricht einem Gesamtdurchschnittswert von 63 % (Streubreite 5 % - 161 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Steady State. Die aktiven Hauptmetaboliten lagen im Tumor in Konzentrationen von durchschnittlich 160 ng/g Gewebe vor, was einem Gesamtdurchschnittswert von 113 % (Streubreite 88 % - 130 %) der beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht entspricht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95 %. Erlotinib bindet an Serumalbumin und an α_1 -saureres Glykoprotein.

Biotransformation

Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen.

Drei Hauptstoffwechselwege wurden identifiziert: 1) O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten, gefolgt von der Oxidation zu den Carbonsäuren; 2) Oxidation des Acetylenanteils, gefolgt von der Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure sowie 3) aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylenanteils. Die durch O-Demethylierung einer Seitenkette gebildeten Hauptmetaboliten von Erlotinib OSI-420 und OSI-413 wiesen in präklinischen *In-vitro*-Studien sowie in Tumormodellen *in vivo* eine vergleichbare Wirksamkeit auf wie Erlotinib. Sie liegen im Plasma in Konzentrationen vor, die < 10 % von Erlotinib ausmachen und besitzen eine ähnliche Pharmakokinetik wie Erlotinib.

Elimination

Erlotinib wird hauptsächlich in Form der Metaboliten über den Fäzes ausgeschieden (> 90 %), auf die renale Elimination entfällt nur ein kleiner Anteil (ca. 9 %) der oralen Dosis. Weniger als 2 % der oral gegebenen Dosis wird als Ausgangssubstanz ausgeschieden. Eine Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 591 Patienten, die Tarceva als Monotherapie erhielten, ergab eine durchschnittliche scheinbare Clearance von 4,47 l/h bei einer medianen Halbwertszeit von 36,2 Stunden. Daher ist mit einer Zeitspanne von ca. 7-8 Tagen zu rechnen, bis sich Plasmakonzentrationen im Steady State einstellen.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik, wurde keine klinisch signifikante Beziehung zwischen der prognostizierten scheinbaren Clearance und

dem Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit des Patienten festgestellt. Patientenspezifische Faktoren, die mit der Pharmakokinetik von Erlotinib korrelieren, sind Gesamtbilirubin im Serum, α_1 -saures Glykoprotein (AGP) sowie gegenwärtige Rauchgewohnheiten. Erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins sowie erhöhte AGP-Konzentrationen waren mit einer verminderten Clearance von Erlotinib verbunden. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist unklar. Jedoch war bei Rauchern die Erlotinib-Clearance erhöht. Dies wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit nicht rauchenden und rauchenden gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 150 mg Erlotinib oral erhielten, bestätigt. Das geometrische Mittel der C_{max} betrug 1.056 ng/ml bei den Nichtrauchern und 689 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern von 65,2 % (95 % KI: 44,3 zu 95,9, $p = 0,031$). Das geometrische Mittel der $AUC_{0-\infty}$ betrug 18.726 ng · h/ml bei den Nichtrauchern und 6.718 ng · h/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 35,9 % (95 % KI: 23,7 zu 54,3, $p < 0,0001$). Das geometrische Mittel der C_{24h} betrug 288 ng/ml bei den Nichtrauchern und 34,8 ng/ml bei den Rauchern, bei einem mittleren Verhältnis von 12,1 % (95 % KI: 4,82 zu 30,2, $p = 0,0001$).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-NSCLC-Studie erreichten Raucher eine minimale Plasmakonzentration im Steady State von Erlotinib von 0,65 µg/ml ($n = 16$). Dies war ungefähr zweimal weniger als bei ehemaligen Rauchern oder bei Patienten, die nie geraucht haben (1,28 µg/ml, $n = 108$). Dieser Effekt war begleitet von einem 24%igen Anstieg der scheinbaren Plasmaclearance von Erlotinib. In einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie bei Patienten mit NSCLC, die während der Studie rauchten, zeigten die Untersuchungen zur Pharmakokinetik im Steady State einen zur Dosis proportionalen Anstieg der Exposition gegenüber Erlotinib, wenn die Dosis von Tarceva von 150 mg auf die maximal verträgliche Dosis von 300 mg gesteigert wurde. Die minimale Plasmakonzentration im Steady State betrug in dieser Studie bei Rauchern bei einer Dosierung von 300 mg 1,22 µg/ml ($n = 17$). Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1.

Aufgrund der Ergebnisse aus pharmakokinetischen Studien sollte Rauchern geraten werden, während der Behandlung mit Tarceva das Rauchen einzustellen, da die Plasmakonzentrationen sonst reduziert sein könnten.

Basierend auf einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik scheint durch die Anwesenheit eines Opioids die Exposition um etwa 11 % erhöht zu sein.

In einer zweiten Untersuchung der Populationspharmakokinetik wurden Erlotinib-Daten von 204 Patienten mit Pankreaskarzinom ausgewertet, die Erlotinib plus Gemcitabin erhielten. Diese Untersuchung zeigte, dass die Kovarianten, die die Erlotinib-Clearance bei Patienten aus der Pankreasstudie betrafen, denen sehr ähnlich waren, die bei der vorherigen pharmakokinetischen Studie mit der Monotherapie festgestellt worden waren.

Es wurden keine neuen kovarianten Effekte identifiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Gemcitabin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaclearance von Erlotinib.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine speziellen Studien bei pädiatrischen Patienten durchgeführt worden.

Ältere Patienten

Es sind keine speziellen Studien bei älteren Patienten durchgeführt worden.

Leberfunktionsstörung

Erlotinib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Bei Patienten mit soliden Tumoren und mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Werte 7–9) war der geometrische Mittelwert der AUC_{0-1} 27.000 ng · h/ml und der geometrische Mittelwert der C_{max} 805 ng/ml gegenüber 29.300 ng · h/ml bzw. 1.090 ng/ml bei Patienten mit normaler Leberfunktion einschließlich Patienten mit einem primären Leberzellkarzinom oder Lebermetastasen. Obwohl die C_{max} bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung statistisch signifikant geringer war, wird der Unterschied als nicht klinisch relevant betrachtet. Es liegen keine Daten über den Einfluss von schweren Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Erlotinib vor. In Untersuchungen zur Populationspharmakokinetik waren erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins mit einer verlangsamtten Clearance von Erlotinib verbunden.

Nierenfunktionsstörung

Erlotinib und seine Metaboliten werden nicht in nennenswertem Umfang über die Nieren eliminiert. Weniger als 9 % einer Einzeldosis werden mit dem Urin ausgeschieden. In Untersuchungen der Populationspharmakokinetik wurde keine signifikante Beziehung zwischen der Clearance von Erlotinib und der Clearance von Kreatinin beobachtet, es liegen jedoch keine Daten von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den Folgen der chronischen Gabe, die bei mindestens einer Tierart beobachtet worden sind, gehören: Auswirkungen auf die Hornhaut (Atrophie, Ulzeration), Haut (Follikeldegeneration und -entzündung, Rötung und Haarausfall), Ovarien (Atrophie), Leber (Lebernekrose), Nieren (renale Papillennekrose, Tubulusdilatation) sowie auf den Magen-Darm-Trakt (verzögerte Magenentleerung und Durchfall). Die Erythrozytenparameter waren erniedrigt, während bei den Leukozyten – insbesondere den Neutrophilen – eine Zunahme verzeichnet wurde. Es wurden behandlungsbedingte Erhöhungen der ALT-, AST- und der Bilirubinwerte festgestellt. Diese Befunde wurden bei Expositionen beobachtet, die deutlich unterhalb der klinisch relevanten Exposition lagen.

Aufgrund der Wirkungsweise hat Erlotinib ein teratogenes Potenzial. Daten aus Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten in Dosen, die sich nahe an der maximal verträglichen Dosis bewegten und/oder für das Muttertier toxisch waren, eine Reproduktionstoxizität (Embryotoxizität bei Ratten, Resorption des

Embryos und Fetotoxizität bei Kaninchen) und eine Entwicklungstoxizität (verringertes Wachstum der Jungtiere und verringertes Überleben bei Ratten), zeigten aber keine teratogenen Wirkungen und keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Diese Ergebnisse wurden bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet.

Erlotinib wurde in konventionellen Genotoxizitätsstudien negativ getestet. Zweijährige Karzinogenitätsstudien mit Erlotinib an Ratten und Mäusen waren bis zu Expositionen, die oberhalb der therapeutischen Exposition beim Menschen lagen (bis zu 2-fach beziehungsweise 10-fach höher, bezogen auf C_{max} und/oder AUC), negativ.

Eine leichte phototoxische Hautreaktion wurde bei Ratten nach UV-Bestrahlung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Mikrokristalline Cellulose (E 460)
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
- Natriumdodecylsulfat
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)

Filmüberzug

- Hyprolose (E 463)
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol (400)
- Hypromellose (E 464)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blister mit Aluminiumfolie beschichtet, mit 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. September 2005
Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 2. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Tarceva 25 mg Filmtabletten
30 Filmtabletten

Tarceva 100 mg Filmtabletten
30 Filmtabletten

Tarceva 150 mg Filmtabletten
30 Filmtabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt