

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Tarceva 25 mg

Eén filmomhulde tablet bevat 25 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Wit tot gelige, ronde, biconvexe tabletten met 'Tarceva 25' en logo in bruingeel op één zijde gedrukt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):

Tarceva is als monotherapie geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met stabiele ziekte na 4 cycli van standaard platina-bevattende eerstelijns chemotherapie.

Tarceva is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na falen van ten minste één voorafgaand chemotherapie regime.

Wanneer Tarceva wordt voorgeschreven, dient men rekening te houden met factoren die geassocieerd zijn met een verlengde overleving.

Er is geen overlevingsvoordeel of ander klinisch relevant effect van de behandeling waargenomen bij patiënten met EGFR negatieve tumoren (zie rubriek 5.1).

#### Pancreaskanker:

Tarceva in combinatie met gemcitabine is geïndiceerd voor behandeling van patiënten met gemetastaseerde pancreaskanker.

Bij het voorschrijven van Tarceva dient men rekening te houden met factoren die gerelateerd zijn aan een verlengde overleving (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Er is geen overlevingsvoordeel aangetoond voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Tarceva dient te geschieden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikanker therapieën.

#### Niet-kleincellige longkanker:

De aanbevolen dagelijkse dosering Tarceva is 150 mg ingenomen ten minste één uur vóór of twee uur na de inname van voedsel.

#### Pancreaskanker:

De aanbevolen dagelijkse dosering Tarceva is 100 mg ingenomen ten minste één uur vóór of twee uur na de inname van voedsel, in combinatie met gemcitabine (zie de samenvatting van de productkenmerken van gemcitabine voor de indicatie pancreaskanker).

Bij patiënten die geen huiduitslag ontwikkelen binnen de eerste 4-8 weken van de behandeling, dient verdere behandeling met Tarceva opnieuw te worden bepaald (zie sectie 5.1).

Wanneer dosisaanpassing noodzakelijk is, moet deze verminderd worden in stappen van 50 mg (zie rubriek 4.4).

Tarceva is verkrijgbaar in sterkten van 25 mg, 100 mg en 150 mg.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 substraten en modulators kunnen een dosisaanpassing vereisen (zie rubriek 4.5).

Verminderde leverfunctie: Erlotinib wordt uitgescheiden via metabolisme in de lever en via galexcretie. Ondanks dat de blootstelling aan erlotinib gelijk was bij patiënten met een matig-ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 7-9), in vergelijking met patiënten met een adequate leverfunctie, is voorzichtigheid geboden wanneer Tarceva wordt toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie. Dosisvermindering of onderbreken van Tarceva dient te worden overwogen als ernstige bijwerkingen optreden. De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstig verstoorde leverfunctie (AST/SGOT en ALT/SGPT > 5 x ULN). Het gebruik van Tarceva bij patiënten met ernstig verstoorde leverfunctie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie: De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met verminderde nierfunctie (serum creatinine concentratie >1,5 maal de bovenste limiet voor normaal). Gebaseerd op farmacokinetische gegevens bleek geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een mild of matig-ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Tarceva bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt niet aanbevolen.

Pediatrijsch gebruik: De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar. Het gebruik van Tarceva bij pediatrijsche patiënten wordt niet aanbevolen.

Rokers: Het roken van sigaretten heeft uitgewezen dat de blootstelling aan erlotinib met 50-60% afneemt. De maximaal getolereerde dosis van Tarceva is 300 mg bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die sigaretten roken. De werkzaamheid en langetermijn veiligheid van een dosis die hoger is dan de aanbevolen startdosering, zijn niet vastgesteld bij patiënten die door blijven gaan met het roken van sigaretten (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Huidige rokers dient geadviseerd te worden om te stoppen met roken, omdat de plasmaconcentraties van erlotinib bij rokers in vergelijking tot niet-rokers verlaagd zijn.

### **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige overgevoeligheid voor erlotinib of voor (één van) de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Krachtige inductoren van CYP3A4 kunnen de werkzaamheid van erlotinib verminderen terwijl krachtige remmers van CYP3A4 kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit. Gelijktijdige behandeling met deze soorten middelen dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Huidige rokers dient geadviseerd te worden om te stoppen met roken, omdat de plasmaconcentraties van erlotinib bij rokers in vergelijking tot niet-rokers verlaagd zijn. De mate van verlaging is waarschijnlijk klinisch significant (zie rubriek 4.5).

Gevallen van interstitiële longziekte (ILD-achtige) verschijnselen, waaronder fatale gevallen, zijn soms gemeld bij patiënten die Tarceva kregen voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC), pancreaskanker of andere solide tumoren in gevorderd stadium. In de cruciale studie BR.21 in NSCLC, was de incidentie van ILD-achtige verschijnselen (0,8 %) hetzelfde in zowel de placebo als in de Tarceva groepen. In het pancreaskankeronderzoek in combinatie met gemcitabine, was de

incidentie van ILD-achtige verschijnselen 2,5 % in de Tarceva plus gemcitabine groep versus 0,4% in de met placebo plus gemcitabine behandelde groep. De totale incidentie bij met Tarceva behandelde patiënten in alle studies (inclusief ongecontroleerde studies en studies met gelijktijdige chemotherapie) is ongeveer 0,6% in vergelijking met 0,2 % bij patiënten op placebo. Gerapporteerde diagnoses bij patiënten bij wie vermoed werd dat ze ILD-achtige verschijnselen hadden, omvatten pneumonitis, interstitiële pneumonie, pneumonitis door bestraling, overgevoeligheids pneumonitis, interstitiële longziekte, obliteratieve bronchiolitis, pulmonale fibrose, acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), alveolitis en longinfiltratie. Symptomen begonnen enkele dagen tot enkele maanden na de start met Tarceva therapie. Gelijktijdig voorkomende of bijdragende factoren zoals gelijktijdige of voorafgaande chemotherapie, voorafgaande radiotherapie, reeds bestaande parenchymale longziekte, gemetastaseerde longziekte of pulmonale infecties kwamen frequent voor.

Bij patiënten die acuut nieuwe en/of progressieve niet te verklaren pulmonale symptomen zoals dyspneu, hoest en koorts ontwikkelen, dient de Tarceva therapie onderbroken te worden terwijl de diagnostische evaluatie plaatsvindt. Patiënten die gelijktijdig met erlotinib en gemcitabine worden behandeld dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op de mogelijkheid ILD-achtige toxiciteit te ontwikkelen. Indien ILD wordt gediagnosticeerd moet Tarceva gestaakt worden en indien nodig een geschikte behandeling gestart worden (zie rubriek 4.8).

Diarree kwam voor bij ongeveer 50% van de patiënten op Tarceva en matige tot ernstige diarree moet behandeld worden met bijv. loperamide. In sommige gevallen kan een dosisvermindering noodzakelijk zijn. Tijdens de klinische studies zijn de doseringen verlaagd in stappen van 50 mg. Dosisverlagingen met stappen van 25 mg zijn niet onderzocht. In geval van ernstige of aanhoudende diarree, misselijkheid, anorexie of braken geassocieerd met uitdroging, dient Tarceva therapie onderbroken te worden en dienen er geschikte maatregelen genomen te worden om de uitdroging te behandelen (zie rubriek 4.8). Zelden zijn hypokaliëmie en nierfalen (waaronder met fataal verloop) gemeld. Sommige gevallen waren secundair aan ernstige dehydratie, als gevolg van diarree, braken en/of anorexia, terwijl andere mogelijk veroorzaakt werden door gelijktijdig toegediende chemotherapie. Bij gevallen van meer ernstige of aanhoudende diarree, of bij gevallen die leiden tot dehydratie, met name bij patiëntengroepen met verzwarende risicofactoren (co-medicatie, bijkomende symptomen of ziekteverschijnselen of andere predisponerende omstandigheden waaronder hoge leeftijd) dient Tarceva therapie onderbroken te worden en dienen er geschikte maatregelen genomen te worden om de patiënten intensief intraveneus te hydrateren. Tevens dienen de nierfunctie en plasma-elektrolyten, waaronder kalium, te worden gecontroleerd bij patiënten met kans op dehydratie.

Zelden is leverfalen (waaronder gevallen met fataal verloop) gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Factoren die van invloed zijn, zijn al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie. Het periodiek testen van de leverfunctie dient daarom bij deze patiënten in overweging genomen te worden. Toediening van Tarceva moet worden onderbroken als er ernstige veranderingen in de leverfuncties optreden (zie rubriek 4.8). Het wordt niet aanbevolen om Tarceva te gebruiken bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie.

In sommige gevallen is waargenomen dat patiënten die Tarceva krijgen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van gastro-intestinale perforatie. Patiënten hebben een verhoogd risico bij gelijktijdig gebruik van anti-angiogenese middelen, corticosteroiden, NSAID's, en/of op taxanen gebaseerde chemotherapie, of bij een voorgeschiedenis van maagzweren of divertikelaandoeningen. Tarceva dient blijvend te worden gestaakt bij patiënten die een gastro-intestinale perforatie ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

Blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidafwijkingen zijn gemeld, waaronder zeer zeldzame gevallen suggestief voor Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse die in sommige gevallen fataal waren (zie rubriek 4.8). Behandeling met Tarceva dient onderbroken of gestaakt te worden als de patiënt ernstige blaasjes, blaarvorming of schilferen van de huid ontwikkelt.

Er zijn zeer zeldzame gevallen van corneale perforatie of ulceratie gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Andere oogdoeningen, waaronder afwijkende wimpergroei, keratoconjunctivitis sicca of keratitis, werden gezien bij behandeling met Tarceva en zijn ook risicofactoren voor het ontstaan van

corneale perforatie/ulceratie. De behandeling met Tarceva dient onderbroken of gestaakt te worden wanneer patiënten acuut optredende/verergerende oogaandoeningen zoals oogpijn vertonen (zie rubriek 4.8).

De tabletten bevatten lactose en dienen niet toegediend te worden aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Erlotinib wordt gekenmerkt door een afname in de oplosbaarheid bij een pH hoger dan 5. Geneesmiddelen die de pH in het bovenste gedeelte van het maagdarmsstelsel veranderen, zoals protonpompremmers, H<sub>2</sub>-antagonisten en antacida, kunnen de oplosbaarheid van erlotinib wijzigen en daardoor ook de biologische beschikbaarheid. Het verhogen van de dosering Tarceva bij gelijktijdige toediening met deze middelen zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet kunnen compenseren. Combinatie van erlotinib met protonpompremmers dient te worden vermeden. De gevolgen van gelijktijdige toediening van erlotinib met H<sub>2</sub>-antagonisten en antacida zijn onbekend, maar verminderde biologische beschikbaarheid is waarschijnlijk. Gelijktijdige toediening van deze combinaties dient daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als het gebruik van antacida als noodzakelijk wordt gezien tijdens de behandeling met Tarceva, dienen deze minstens 4 uur vóór of twee uur na de dagelijkse dosering Tarceva te worden ingenomen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactie-onderzoek is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Erlotinib is een krachtige remmer van CYP1A1 en een matige remmer van CYP3A4 en CYP2C8, evenals een sterke remmer van glucuronidering door UGT1A1 *in vitro*. De fysiologische relevantie van de sterke remming van CYP1A1 is onbekend vanwege de zeer beperkte expressie van CYP1A1 in humane weefsels.

Bij gelijktijdige toediening van erlotinib met ciprofloxacine, een milde CYP1A2-remmer, nam de erlotinib blootstelling [AUC] met 39% significant toe, terwijl geen statistisch significante verandering in C<sub>max</sub> werd gevonden. Op dezelfde manier steeg de blootstelling aan de actieve metaboliet met ongeveer 60% en 48% respectievelijk voor de AUC en de C<sub>max</sub>. De klinische relevantie van deze stijging is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden als *ciprofloxacine* of krachtige CYP1A2-remmers (bijvoorbeeld fluvoxamine) gecombineerd worden met erlotinib. Als bijwerkingen optreden die gerelateerd zijn aan erlotinib, kan de erlotinib dosering verlaagd worden.

Voorbehandeling of gelijktijdige toediening met Tarceva resulteerde niet in een wijziging van de klaring van de prototypische CYP3A4 substraten, midazolam en erythromycine, maar bleek wel de orale biologische beschikbaarheid van midazolam met meer dan 24% te verlagen. In een andere klinische studie werd aangetoond dat erlotinib de farmacokinetiek van het gelijktijdig toegediende CYP3A4/2C8 substraat paclitaxel niet beïnvloedde. Significante interacties met de klaring van andere CYP3A4 substraten zijn daarom onwaarschijnlijk.

De remming van glucuronidering kan interacties met geneesmiddelen veroorzaken welke substraten van UGT1A1 zijn en die uitsluitend via deze weg geklaard worden. Patiënten met lage expressieniveaus van UGT1A1 of genetische glucuronideringsstoornissen (bijv. syndroom van Gilbert) kunnen verhoogde serumspiegels van bilirubine hebben en moeten met voorzichtigheid behandeld worden.

Erlotinib wordt bij mensen in de lever gemetaboliseerd door levercytochromen, voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2. Extrahepatisch metabolisme door CYP3A4 in de darmen, CYP1A1 in de longen en CYP1B1 in tumorweefsel kan mogelijk ook bijdragen aan de metabole klaring van erlotinib. Mogelijke interacties kunnen voorkomen met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen of die remmers of inductoren zijn van deze enzymen.

Krachtige remmers van CYP3A4 activiteit verminderen erlotinib metabolisme en verhogen erlotinib plasmaconcentraties. In een klinische studie resulteerde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met

ketoconazol (200 mg oraal tweemaal daags gedurende 5 dagen), een krachtige CYP3A4 remmer, in een verhoging van de erlotinib blootstelling (86% van AUC en 69% van  $C_{max}$ ). Daarom dient voorzichtigheid in acht genomen te worden indien erlotinib gecombineerd wordt met een krachtige CYP3A4 remmer, bijv. azol antischimmel middelen (d.w.z ketoconazol, itraconazol, voriconazol), proteaseremmers, erytromycine of claritromycine. Indien nodig dient de dosis erlotinib verminderd te worden vooral wanneer toxiciteit wordt waargenomen.

Krachtige inductoren van CYP3A4 activiteit verhogen het erlotinib metabolisme en verminderen significant de erlotinib plasmaconcentraties. In een klinische studie resulteerde het gelijktijdige gebruik van erlotinib en rifampicine (600 mg oraal eenmaal per dag gedurende 7 dagen) een krachtige CYP3A4 inductor in een 69% vermindering van de mediane erlotinib AUC. Gelijktijdige toediening van rifampicine met een enkelvoudige dosis van 450 mg Tarceva, resulteerde in een gemiddelde blootstelling aan erlotinib (AUC) van 57,5% van de blootstelling na een enkelvoudige dosis van 150 mg Tarceva zonder behandeling met rifampicine. Gelijktijdige toediening van Tarceva met CYP3A4 inductoren dient daarom te worden vermeden. Voor patiënten die een gelijktijdige behandeling met Tarceva en een krachtige CYP3A4 inductor, zoals rifampicine, nodig hebben, zal een verhoging van de dosering tot 300 mg overwogen moeten worden, waarbij de veiligheid (inclusief nier- en leverfuncties en serumelektrolyten) nauwkeurig in de gaten wordt gehouden. Indien deze dosering meer dan twee weken goed wordt verdragen, zou een verdere verhoging tot 450 mg overwogen kunnen worden met nauwkeurige monitoring. Verminderde blootstelling kan ook voorkomen met andere inductoren bijv. fenytoïne, carbamazepine, barbituraten of sint janskruid (*hypericum perforatum*). Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer deze geneesmiddelen gecombineerd worden met erlotinib. Indien mogelijk dienen alternatieve behandelingen zonder CYP3A4 inducerende activiteit overwogen te worden.

Verhogingen van de Internationaal genormaliseerde ratio (INR) en gevallen van bloedingen waaronder gastro-intestinale bloedingen zijn in klinische studies gemeld, waarvan sommige geassocieerd werden met gelijktijdige toediening van warfarine (zie rubriek 4.8) en sommige geassocieerd werden met gelijktijdige toediening van NSAIDs. Patiënten die warfarine gebruiken of andere van coumarine afgeleide antistollingsmiddelen dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in prothrombine tijd of INR.

Uit de resultaten van een farmacokinetisch interactie-onderzoek bleek een significante 2,8-, 1,5- en 9-voudige reductie van respectievelijk de  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  en plasmaconcentratie na 24 uur, na toediening van Tarceva bij rokers in vergelijking tot niet-rokers (zie rubriek 5.2). Derhalve dienen patiënten die nog steeds roken te worden aangemoedigd om zo vroeg mogelijk voor start van de behandeling met Tarceva te stoppen met roken, daar de plasmaconcentraties van erlotinib anders verlaagd zijn. Het klinisch effect van de verlaagde blootstelling is niet formeel onderzocht, maar is waarschijnlijk klinisch significant.

Erlotinib is een substraat van het P-glycoproteïne transportsysteem voor geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van remmers van Pgp, bijv. ciclosporine en verapamil, kan leiden tot een verandering in de distributie en/of een verandering in de eliminatie van erlotinib. De gevolgen van deze interactie voor bijv. toxiciteit van het CZS zijn nog niet vastgesteld. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen in deze situatie.

Erlotinib wordt gekenmerkt door een afname in de oplosbaarheid bij een pH hoger dan 5. Geneesmiddelen die de pH veranderen van het bovenste gedeelte van het maagdarmsstelsel, kunnen de oplosbaarheid van erlotinib en daardoor ook de biologische beschikbaarheid veranderen. Gelijktijdige toediening van erlotinib met omeprazol, een protonpompremmer, verminderde de erlotinib blootstelling [AUC] en de maximumconcentratie [ $C_{max}$ ] met respectievelijk 46% en 61%. Er was geen verandering in  $T_{max}$  of halfwaardetijd. Gelijktijdige toediening van Tarceva met 300 mg ranitidine, een H<sub>2</sub>-receptor antagonist, verminderde de blootstelling aan erlotinib [AUC] en de maximum concentraties [ $C_{max}$ ] met respectievelijk 33% en 54%. Het verhogen van de dosering Tarceva bij gelijktijdige toediening met dit soort middelen zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet kunnen compenseren. Wanneer Tarceva echter gespreid werd gedoseerd, twee uur voor of 10 uur na ranitidine 150 mg tweemaal daags, daalden de erlotinib blootstelling [AUC] en de maximale

concentraties [ $C_{max}$ ] slechts met respectievelijk 15% en 17%. Het effect van antacida op de absorptie van erlotinib is niet onderzocht, maar de absorptie zou verminderd kunnen zijn, wat lagere plasmaspiegels kan veroorzaken. Samengevat: de combinatie van erlotinib met protonpompremmers dient te worden vermeden. Als het gebruik van antacida als noodzakelijk wordt gezien tijdens de behandeling met Tarceva, dienen deze minstens 4 uur vóór of twee uur na de dagelijkse dosering Tarceva te worden ingenomen. Als het gebruik van ranitidine wordt overwogen, dient dit gespreid te geschieden, d.w.z. dat Tarceva minstens twee uur voor, of 10 uur na de ranitidine toediening wordt gegeven.

In een Fase Ib onderzoek was geen sprake van significante effecten van gemcitabine op de farmacokinetiek van erlotinib. Evenmin waren er significante effecten van erlotinib op de farmacokinetiek van gemcitabine.

Erlotinib verhoogt platinaconcentraties. In een klinische studie leidde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met carboplatine en paclitaxel tot een toename van de totale platina  $AUC_{0-48}$  met 10,6%. Ondanks de statistische significantie wordt de omvang van dit verschil niet als klinisch relevant gezien. In de klinische praktijk kunnen er andere co-factoren zijn die leiden tot een verhoogde blootstelling aan carboplatine, zoals een verminderde nierfunctie. Er waren geen significante effecten van carboplatine of paclitaxel op de farmacokinetiek van erlotinib.

Capecitabine kan de erlotinib-concentraties verhogen. Als erlotinib in combinatie met capecitabine wordt gegeven, is er een statistisch significante toename in de AUC van erlotinib en een grenswaarde stijging in  $C_{max}$  vergeleken met waarden die gezien werden in een andere studie waarbij alleen erlotinib werd toegediend. Er waren geen significante effecten van erlotinib op de farmacokinetiek van capecitabine.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen studies met erlotinib uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is enige reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet geadviseerd worden zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met Tarceva. Effectieve anticonceptie moet gebruikt worden tijdens en tot ten minste 2 weken na de behandeling. Behandeling bij een zwangere vrouw moet slechts voortgezet worden indien het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus.

Het is niet bekend of erlotinib wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Vanwege de mogelijke schade voor het kind dient moeders geadviseerd te worden om geen borstvoeding te geven terwijl ze Tarceva krijgen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Erlotinib is echter niet in verband gebracht met verstoring van de geestelijke bekwaamheid.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Niet-kleincellige longkanker (Tarceva toegediend als monotherapie):

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (BR.21; Tarceva toegediend als tweedelijns behandeling), waren uitslag (75 %) en diarree (54 %) de meest vaak gemelde bijwerkingen. De meeste meldingen hadden graad 1 / 2 ernst en waren zonder interventie onder controle te krijgen. Graad 3 / 4 uitslag en diarree kwamen voor bij respectievelijk 9 % en 6 % van de met Tarceva behandelde patiënten en beide bijwerkingen resulteerden in 1% van de gevallen met het stoppen van de studie. Dosisvermindering voor respectievelijk uitslag en diarree was nodig in 6 % en 1 % van de patiënten. In de studie BR.21 was de mediane tijd tot begin van de uitslag 8 dagen en de mediane tijd tot begin van de diarree was 12 dagen.

In het algemeen manifesteert huiduitslag zich als een milde of matig-ernstige erythemateuze en papulopustulaire uitslag, die kan optreden, of verergeren op plaatsen die zijn blootgesteld aan de zon. Voor patiënten die worden blootgesteld aan de zon, kan het raadzaam zijn om beschermende kleding te dragen en/of zonnebrandcrème (bijvoorbeeld mineralen-bevattende) te gebruiken.

Bijwerkingen die frequenter voorkwamen ( $\geq 3$  %) bij met Tarceva behandelde patiënten dan in de placebogroep in de cruciale studie BR.21 en bij ten minste 10 % van de patiënten in de Tarceva groep worden gerangschikt volgens de National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) graad in Tabel 1.

Tabel 1: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in studie BR.21

NCI-CTC Graad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
<b>MedDRA Term</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Totaal aantal patiënten met enige bijwerking	99	40	22	96	36	22
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Infectie*	24	4	0	15	2	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Oogaandoeningen</i>						
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Dyspneu	41	17	11	35	15	11
Hoest	33	4	0	29	2	0
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>						
Diarree**	54	6	<1	18	<1	0
Misselijkheid	33	3	0	24	2	0
Braken	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Buikpijn	11	2	<1	7	1	<1
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Uitslag***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Droge huid	12	0	0	4	0	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Vermoeidheid	52	14	4	45	16	4

\* Ernstige infecties, al dan niet met neutropenie, omvatten pneumonie, sepsis en cellulitis.

\*\* Kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen.

\*\*\* Uitslag omvat acneïforme dermatitis.

In een ander dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase III onderzoek BO18192 (SATURN) werd Tarceva toegediend als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie. De SATURN studie werd uitgevoerd bij 889 patiënten met gevorderde, terugkerende of gemetastaseerde

NSCLC na eerstelijns standaard op platinum gebaseerde chemotherapie; er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die behandeld werden met Tarceva in studie BO18192 waren uitslag en diarree (respectievelijk 49% en 20% voor elke graad). De meeste waren graad 1/2 in ernst en te behandelen zonder interventie. Graad 3 uitslag en diarree kwam voor bij respectievelijk 6% en 2% van de patiënten. Er werd geen graad 4 uitslag of diarree gezien. Uitslag en diarree resulteerden bij respectievelijk 1% en <1% van de patiënten tot staken van de behandeling met Tarceva. Aanpassen van de dosering (onderbreken of verlagen) als gevolg van uitslag en diarree was nodig in respectievelijk 8,3% en 3% van de patiënten.

Pancreaskanker (Tarceva toegediend in combinatie met gemcitabine):

De meest voorkomende bijwerkingen in het registratie-onderzoek PA.3 bij patiënten met pancreaskanker die 100 mg Tarceva ontvingen in combinatie met gemcitabine waren vermoeidheid, huiduitslag en diarree. In de arm met Tarceva en gemcitabine werden graad 3/4 huiduitslag en diarree gemeld bij 5% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste verschijnselen van huiduitslag en diarree was respectievelijk 10 dagen en 15 dagen. Zowel huiduitslag als diarree resulteerde in reductie van de dosering bij 2 % van de patiënten en in staking van het onderzoek bij 1 % van de patiënten die Tarceva plus gemcitabine ontvingen.

Bijwerkingen die vaker voorkwamen ( $\geq 3\%$ ) bij met Tarceva 100 mg plus gemcitabine behandelde patiënten dan bij de met placebo plus gemcitabine behandelde groep in het registratie-onderzoek PA.3, en bij ten minste 10 % van de patiënten in de groep die behandeld werd met Tarceva 100 mg plus gemcitabine, zijn samengevat volgens de indeling van het National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) in Tabel 2.

Tabel 2: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in onderzoek PA.3 (100 mg cohort)

NCI-CTC Graad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
<b>MedDRA Term</b>	%	%	%	%	%	%
Totaal aantal patiënten met enige bijwerking	99	48	22	97	48	16
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Infectie*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Gewichtsafname	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychische stoornissen</i>						
Depressie	19	2	0	14	<1	0
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>						
Hoofdpijn	15	<1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0

NCI-CTC Graad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
MedDRA Term	%	%	%	%	%	%
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Hoest	16	0	0	11	0	0
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree**	48	5	1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulentie	13	0	0	9	<1	0
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Uitslag***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Vermoeidheid	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

\*Ernstige infecties, al dan niet met neutropenie, omvatten pneumonie, sepsis en cellulitis.

\*\* Kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen.

\*\*\* Uitslag omvat acneïforme dermatitis

#### Andere waarnemingen:

Veiligheidsevaluatie van Tarceva is gebaseerd op gegevens van meer dan 1200 patiënten behandeld met ten minste één 150 mg dosis Tarceva monotherapie en meer dan 300 patiënten die Tarceva 100 of 150 mg in combinatie met gemcitabine ontvingen.

De volgende termen worden gebruikt om de ongewenste effecten te rangschikken per frequentie: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000) inclusief geïsoleerde gevallen.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die Tarceva kregen als monotherapie, en die Tarceva kregen in combinatie met chemotherapie. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn weergegeven in Tabel 1 en 2, bijwerkingen in andere frequentie categorieën zijn hieronder samengevat.

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen:*

*Vaak:* Gastro-intestinale bloedingen. In klinische studies zijn sommige gevallen geassocieerd met gelijktijdige toediening van warfarine (zie rubriek 4.5) en sommige gevallen met gelijktijdige NSAID toediening.

*Soms:* Gastro-intestinale perforaties.

#### *Huid en onderhuidaandoeningen:*

*Vaak:* Alopecia.

*Vaak (in PA 3):* Droge huid.

*Vaak:* Paronychia

*Soms:* Hirsutisme, veranderingen in wenkbrauw en broze en loszittende nagels.

*Soms:* Milde huidreacties zoals hyperpigmentatie.

*Zeer zelden:* Gevallen die kunnen duiden op Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse, die in sommige gevallen fataal waren.

#### *Lever- en galaandoeningen:*

*Zeer vaak (in PA.3)*

*Vaak (in BR 21):* Afwijkingen van de testuitslagen van de leverfunctie (waaronder verhoogde alanine aminotransferase [ALT], aspartaat aminotransferase [AST], bilirubine). Deze gevallen waren voornamelijk mild of matig ernstig, van voorbijgaande aard of geassocieerd met levermetastasen.

*Zelden:* Zelden is leverfalen (waaronder met fataal verloop) gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Factoren die van invloed zijn, zijn al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie (zie rubriek 4.4).

#### *Oogaandoeningen:*

*Vaak:* Keratitis.

*Vaak:* Conjunctivitis in studie PA.3.

*Soms:* Veranderingen in wimper (inclusief naar binnen groeiende wimpers, overmatige groei en verdikking van de wimpers)

*Zeer zelden:* Corneale ulceraties en perforaties.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

*Vaak:* Epistaxis.

*Soms:* Ernstige interstitiële longziekte (ILD), waaronder fatale gevallen, bij patiënten die Tarceva kregen voor de behandeling van NSCLC of andere gevorderde solide tumoren (zie rubriek 4.4).

## **4.9 Overdosering**

Enkelvoudige orale doses van erlotinib tot 1000 mg bij gezonde personen en tot 1600 mg bij kankerpatiënten werden verdragen. Herhaalde tweemaal daagse doseringen van 200 mg bij gezonde personen werden slecht verdragen na slechts een paar dagen van toedienen. Gebaseerd op de gegevens van deze studies kunnen ernstige bijwerkingen zoals diarree, uitslag en mogelijk verhoogde activiteit van leveraminotransferasen voorkomen boven de aanbevolen dosering. Bij vermoedens van overdosering dient Tarceva gestaakt te worden en symptomatische behandeling dient gestart te worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, ATC-code: L01XE03

Erlotinib is een epidermale groeifactor receptor/humane epidermale groeifactor receptor type I (EGFR, ook bekend als HER1) tyrosine kinase remmer. Erlotinib is een krachtige remmer van de intracellulaire fosforylering van EGFR. EGFR komt op het celoppervlak van normale en kankercellen tot expressie. In niet klinische modellen resulteert de remming van EGFR fosfotyrosine in celstasis en/of celdood.

#### Niet-kleincellige longkanker (Tarceva toegediend als monotherapie):

##### Onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie:

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie voor NSCLC werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (BO18192, SATURN). Deze studie werd uitgevoerd bij 889 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker zonder progressie na 4 cycli van op platinum gebaseerde chemotherapie-douplet. Patiënten waren 1:1 gerandomiseerd naar Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaal daags tot progressie van de ziekte. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bij alle patiënten en bij patiënten met een EGFR IHC-positieve tumor. De demografische en ziektekenmerken bij aanvang van de studie waren goed verdeeld over de twee

behandelarmen. Patiënten met ECOG PS>1, significante hepatische of renale co-morbiditeiten waren niet geïncludeerd in de studie.

*- ITT-populatie resultaten:*

De primaire PFS-analyse van alle patiënten (n=889) liet een PFS hazard ratio (HR) zien van 0,71 (95% BI, 0,62 tot 0,82; p<0,0001) voor de Tarceva-groep vergeleken met de placebogroep. De gemiddelde PFS was 22,4 weken in de Tarcevagroep vergeleken met 16,0 weken in de placebogroep. PFS-resultaten werden bevestigd middels een onafhankelijke beoordeling van de scans. Uit de gegevens over kwaliteit van leven bleek niet dat erlotinib een nadelig effect had vergeleken met placebo.

Een PFS HR van 0,69 (95% BI, 0,58 tot 0,82; p < 0,0001) werd waargenomen in de coprimaire patiëntenpopulatie met EGFR IHC-positieve tumoren (n=621). De gemiddelde PFS was 22,8 weken in de Tarcevagroep (bereik 0,1 tot 78,9 weken) vergeleken met 16,2 weken in de placebogroep (bereik 0,1 tot 88,1 weken). Het progressievrije overlevingspercentage na 6 maanden was 27% en 16% voor respectievelijk Tarceva en placebo.

Voor wat betreft het secundaire eindpunt van totale overleving, was de HR 0,81 (95% BI, 0,70 tot 0,95; p=0,0088). De mediane totale overleving was 12,0 maanden in de Tarcevagroep vs. 11,0 maanden in de placebogroep.

Patiënten met EGFR-geactiveerde mutaties hadden het grootste voordeel (n=49, PFS HR=0,10, 95% BI, 0,04 tot 0,25; p<0,0001). Bij patiënten met EGFR wild type tumoren (n=388) was de PFS HR 0,78 (95% BI, 0,63 tot 0,96; p=0,0185) en de totale overlevings HR was 0,77 (95% BI, 0,61 tot 0,97; p=0,0243).

*- Patiënten met Stabiele ziekte na chemotherapie:*

Patiënten met stabiele ziekte (SD) (n=487) hadden een PFS HR van 0,68 (95% BI, 0,56 tot 0,83; p<0,0001; mediaan 12,1 weken in de Tarcevagroep en 11,3 weken in de placebogroep) en een totale overlevings HR van 0,72 (95% BI, 0,59 tot 0,89; p=0,0019; mediaan 11,9 maanden in de Tarcevagroep en 9,6 maanden in de placebogroep).

Het effect op de totale overleving werd onderzocht tussen verschillende subgroepen van patiënten met SD die Tarceva kregen. Dit liet geen grote kwalitatieve verschillen zien tussen patiënten met plaveiselcelcarcinoom (HR 0,67, 95% BI, 0,48-0,92) en niet-plaveiselcelcarcinoom (HR 0,76, 95% BI, 0,59-1,00) en tussen patiënten met EGFR-geactiveerde mutaties (HR 0,48, 95% BI, 0,14-1,62) en zonder EGFR-geactiveerde mutaties (HR 0,65, 95% BI, 0,48-0,87).

Behandeling na falen van minstens één voorafgaand chemotherapieregime:

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als tweede-/derdelijns behandeling werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie (BR.21) bij 731 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na falen van ten minste één chemotherapie regime. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd om Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaal per dag te krijgen. Studie eindpunten waren totale overleving, progressie-vrije overleving (PFS), mate van respons, duur van de respons, tijd tot verergering van longkanker gerelateerde symptomen (hoest, dyspneu en pijn) en veiligheid. Het primaire eindpunt was overleving.

Demografische karakteristieken waren goed gebalanceerd tussen de twee behandelingsgroepen. Ongeveer tweederde van de patiënten waren mannen en ongeveer eenderde had bij aanvang een ECOG performance status (PS) van 2 en 9% had bij aanvang een ECOG PS van 3. Respectievelijk 93 % en 92 % van alle patiënten in de Tarceva en placebogroepen hadden een voorafgaande platinum bevattende regime en respectievelijk 36% en 37% van alle patiënten hadden een voorafgaande taxaan therapie ontvangen.

De gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor sterfte in de Tarceva groep ten opzichte van de placebogroep was 0,73 (95 % BI, 0,60 tot 0,87) (p=0,001). Het percentage patiënten dat in leven was na 12 maanden was respectievelijk 31,2% en 21,5% voor de Tarceva- en de placebogroepen. De mediane totale

overleving verbeterde met 42,5% en was 6,7 maanden in de Tarceva groep (95 % BI, 5,5 tot 7,8 maanden) in vergelijking met 4,7 maanden in de placebogroep (95% BI, 4,1 tot 6,3 maanden).

Het effect op totale overleving is in verschillende patiënten subgroepen onderzocht. Het effect van Tarceva op totale overleving was gelijk bij patiënten met bij aanvang een performance status (ECOG) van 2-3 (HR = 0,77; BI 0,6-1,0) of 0-1 (HR = 0,73; BI 0,6-0,9), mannelijke (HR = 0,76; BI 0,6-0,9) of vrouwelijke patiënten (HR = 0,80; BI 0,6-1,1), patiënten < 65 jaar (HR = 0,75; BI 0,6-0,9) of oudere patiënten (HR = 0,79; BI 0,6-1,0), patiënten met één eerder regime (HR = 0,76; BI 0,6-1,0) of meer dan één voorafgaand regime (HR = 0,75; BI 0,6-1,0), Kaukasische (HR = 0,79; BI 0,6-1,0) of Aziatische patiënten (HR = 0,61; BI 0,4-1,0), patiënten met adenocarcinoom (HR = 0,71; BI 0,6-0,9) of plaveiselcel carcinoom (HR = 0,67; BI 0,5-0,9), maar niet bij patiënten met andere histologieën (HR 1,04; BI 0,7-1,5), patiënten met stadium IV ziekte bij diagnose (HR = 0,92; BI 0,7-1,2) of < stadium IV ziekte bij diagnose (HR = 0,65; BI 0,5-0,8). Patiënten die nooit gerookt hebben, hadden een veel groter voordeel van erlotinib (overleving HR = 0,42; BI 0,28-0,64) in vergelijking met huidige of ex-rokers (HR = 0,87; BI 0,71-1,05).

Bij de 45 % patiënten met een bekende EGFR-expressie status, bedroeg de hazard ratio 0,68 (BI 0,49-0,94) voor de patiënten met EGFR-positieve tumoren en 0,93 (BI 0,63-1,36) voor de patiënten met EGFR-negatieve tumoren (vastgesteld door IHC met EGFR pharmDx kit en gedefinieerd als EGFR-negatief wanneer minder dan 10% van de tumorcellen aankleuren). Bij de overige 55% patiënten met onbekende EGFR-expressie status bedroeg de hazard ratio 0,77 (BI 0,61-0,98).

De mediane PFS bedroeg 9,7 weken voor de Tarceva groep (95% BI, 8,4 tot 12,4 weken) in vergelijking met 8,0 weken voor de placebogroep (95% BI, 7,9 tot 8,1 weken).

De objectieve mate van respons d.m.v. RECIST voor de Tarceva groep bedroeg 8,9% (95 % BI, 6,4 tot 12,0). De eerste 330 patiënten waren centraal beoordeeld (mate van respons 6,2 %); 401 patiënten waren door de onderzoeker beoordeeld (mate van respons 11,2 %).

De mediane duur van respons was 34,3 weken, variërend van 9,7 tot 57,6+ weken. Het deel van de patiënten met complete respons, gedeeltelijke respons of stabiele ziekte, bedroeg respectievelijk 44,0% en 27,5 % voor de Tarceva en de placebogroep (p = 0,004).

Een overlevingsvoordeel van Tarceva werd ook gezien bij patiënten die geen objectieve tumorrespons (d.m.v. RECIST) bereikten. Dit werd bewezen door een hazard ratio voor sterfte van 0,82 (95% BI, 0,68 tot 0,99) onder patiënten voor wie de beste respons stabiele ziekte of progressievrije overleving was.

Tarceva resulteerde in symptoom voordelen door significant de tijd tot verergering van hoest, dyspneu en pijn te verlengen ten opzichte van placebo.

#### Pancreaskanker (Tarceva toegediend in combinatie met gemcitabine in studie PA.3):

De veiligheid en werkzaamheid van Tarceva in combinatie met gemcitabine als eerstelijnsbehandeling zijn vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderde, inoperabele of gemetastaseerde pancreaskanker. Patiënten werden gerandomiseerd om Tarceva of placebo eenmaal daags te krijgen volgens een continu schema met gemcitabine IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, cyclus 1 - dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 en 43 van een 8-weekse cyclus; cyclus 2 en vervolgcuren - dag 1, 8 en 15 van een 4-weekse cyclus [zie de gemcitabine SPC voor goedgekeurde dosering en schema bij pancreaskanker]). Tarceva of placebo werd eenmaal daags oraal ingenomen tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit. De eindpunten van het onderzoek waren totale overleving, mate van respons en progressievrije overleving (PFS). De duur van de respons werd ook onderzocht. Het primaire eindpunt was overleving.

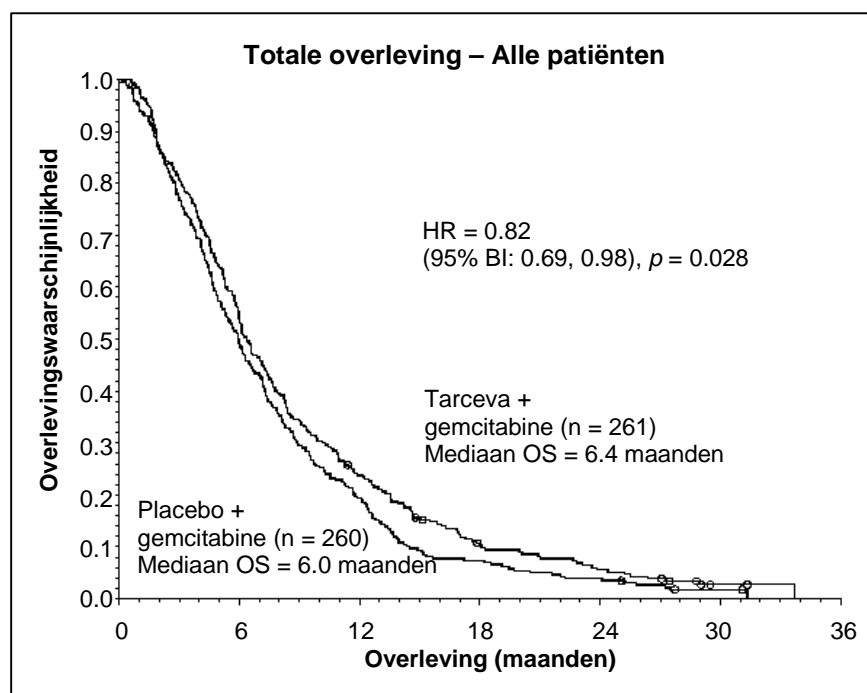
Bij aanvang waren demografische en ziektekenmerken van de patiënten gelijk tussen de twee behandelgroepen, 100 mg Tarceva plus gemcitabine of placebo plus gemcitabine, uitgezonderd van

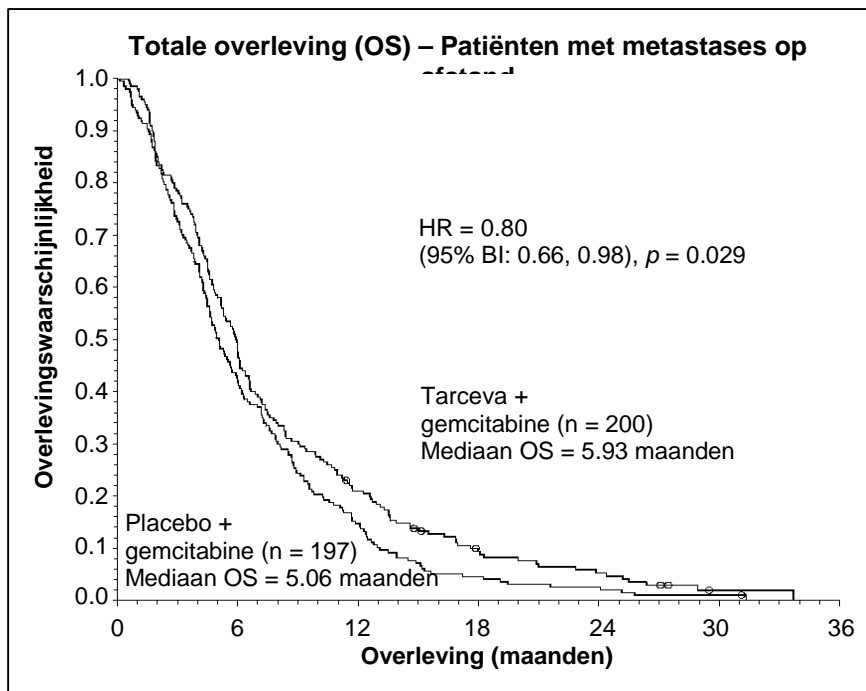
een enigszins groter aandeel vrouwen in de erlotinib/gemcitabine arm in vergelijking met de placebo/gemcitabine arm:

Waarden bij aanvang	Tarceva	Placebo
Vrouwen	51%	44%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 0	31%	32%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 1	51%	51%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 2	17%	17%
Gemetastaseerde ziekte bij aanvang	77%	76%

Overleving was vastgesteld in de “Intent-To-Treat” populatie, op basis van follow-up overlevingsdata. De resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabel (resultaten voor de groep patiënten met gemetastaseerde en lokaal gevorderde ziekte zijn afkomstig uit een oriënterende subgroepanalyse).

Resultaat	Tarceva (maanden)	Placebo (maanden)	$\Delta$ (maanden)	BI of $\Delta$	HR	BI of HR	P-waarde
Totale populatie							
Mediane totale overleving	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Gemiddelde totale overleving	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Gemetastaseerde populatie							
Mediane totale overleving	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Gemiddelde totale overleving	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokaal gevorderde populatie							
Mediane totale overleving	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Gemiddelde totale overleving	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





In een post-hoc analyse blijkt dat patiënten met een gunstige klinische status (lage pijnintensiteit, goede QoL en een goede PS) meer voordeel van Tarceva kunnen ondervinden. Het voordeel komt voornamelijk voort uit de aanwezigheid van een lage pijnintensiteitscore.

In een post-hoc analyse blijkt dat patiënten die huiduitslag ontwikkelden een langere totale overleving hadden vergeleken met patiënten die geen huiduitslag ontwikkelden (mediane OS 7,2 maanden vs 5 maanden, HR: 0,61).

90 % van de patiënten die Tarceva ontvingen ontwikkelden huiduitslag binnen de eerste 44 dagen. De mediane tijd tot het ontstaan van huiduitslag was 10 dagen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**Absorptie:** Erlotinib piekplasmaspiegels worden ongeveer 4 uur na de orale toediening bereikt. Een studie bij normale gezonde vrijwilligers leverde een schatting van de absolute biologische beschikbaarheid op van 59 %. De blootstelling na een orale dosis kan verhoogd zijn met voedsel.

**Distributie:** Erlotinib heeft een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 232 l en diffundeert in humaan tumorweefsel. In een studie met 4 patiënten (3 met niet-kleincellige longkanker [NSCLC] en 1 met larynx kanker) die 150 mg dagelijkse doses Tarceva kregen vertoonden tumormonsters van chirurgisch verkregen excisies op dag 9 van de behandeling erlotinibconcentraties in de tumor van gemiddeld 1,185 ng/g weefsel. Dit kwam overeen met een totaal gemiddelde van 63% (bereik 5-161%) van de bij steady state waargenomen piekplasmaspiegels. De primaire actieve metabolieten waren aanwezig in tumoren in concentraties van gemiddeld 160 ng/g weefsel, dat overeenkwam met een totaal gemiddelde van 113% (bereik 88-130 %) van de waargenomen steady state piekplasmaspiegels. Plasma eiwitbinding is ongeveer 95 %. Erlotinib bindt aan serumalbumine en alfa-1 zuur glycoproteïne (AAG).

**Metabolisme:** Erlotinib wordt bij mensen in de lever omgezet door levercytochromen, voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2. Extrahepatisch metabolisme door CYP3A4 in de darmen, CYP1A1 in de longen en 1B1 in tumorweefsel dragen mogelijk bij tot de metabole klaring van erlotinib.

Er zijn 3 belangrijke omzettingroutes geïdentificeerd: 1) O-demethylering van één van beide zijketens of beiden, gevolgd door oxidatie tot de carboxylzuren; 2) oxidatie van de acetylen groep gevolgd door hydrolyse tot het arylcarboxylzuur; en 3) aromatische hydroxylering van de fenyl-acetylen

groep. De primaire metabolieten OSI-420 en OSI-413 van erlotinib geproduceerd door O-demethylering van één van beide zijketens hebben een potentie vergelijkbaar met deze van erlotinib in niet-klinische *in vitro* assays en *in vivo* tumormodellen. Ze zijn aanwezig in het plasma met spiegels die <10% van erlotinib zijn en vertonen een farmacokinetiek vergelijkbaar met deze van erlotinib.

**Eliminatie:** Erlotinib wordt voornamelijk uitgescheiden als metabolieten via de faeces (>90 %) waarbij eliminatie via de nieren slechts een klein gedeelte (ongeveer 9 %) van een orale dosis voor zijn rekening neemt. Minder dan 2 % van de oraal toegediende dosis wordt uitgescheiden als onveranderde stof. Een populatie farmacokinetische analyse bij 591 patiënten die alleen het middel Tarceva kregen vertoonde een gemiddeld schijnbare klaring van 4,47 l/uur met een mediane halfwaardetijd van 36,2 uur. Daarom wordt verwacht dat het punt waarop de steady state plasmaspiegel bereikt wordt na ongeveer 7-8 dagen plaatsvindt.

#### Farmacokinetiek in speciale populaties:

Gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse werd geen klinisch significant verband waargenomen tussen voorspelde schijnbare klaring en de leeftijd van de patiënt, lichaamsgewicht, geslacht en etniciteit. Patiënten factoren die correleerden met de farmacokinetiek van erlotinib waren serum totaal bilirubine, AAG en het huidige rookgedrag. Verhoogde serumconcentraties van totaal bilirubine en AAG concentraties werden geassocieerd met een verminderde erlotinibklaring. De klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk. Rokers hadden echter een toegenomen erlotinibklaring. Dit werd bevestigd in een farmacokinetisch onderzoek onder niet-rokende en huidige sigarettenrokende gezonde vrijwilligers die een enkelvoudige dosering van 150 mg erlotinib ontvingen. Het geometrisch gemiddelde voor  $C_{max}$  was 1056 ng/ml bij niet-rokers en 689 ng/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio voor rokers tot niet-rokers van 65,2 % (95 % BI: 44,3 tot 95,9;  $p = 0,031$ ). Het geometrisch gemiddelde voor de  $AUC_{0-inf}$  was 18726 ng•h/ml bij niet-rokers en 6718 ng•h/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio van 35,9 % (95% BI: 23,7 tot 54,3;  $p < 0,0001$ ). Het geometrisch gemiddelde van  $C_{24h}$  was 288 ng/ml bij niet-rokers en 34,8 ng/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio van 12,1 % (95 % BI: 4,82 tot 30,2;  $p = 0,0001$ ).

In de cruciale fase III NSCLC-studie, bereikten huidige rokers de erlotinib 'steady state' laagste plasmaconcentratie van 0,65 µg/ml (n=16) die ongeveer tweemaal minder was dan bij voormalige rokers of patiënten die nooit eerder hadden gerookt (1,28µg/ml, n=108). Dit effect ging samen met een toename van 24% van schijnbare erlotinib plasmaklaring. In een fase I dosisescalatie studie bij NSCLC patiënten die rookten, duiden de farmacokinetische analyses bij 'steady state' op een dosisproportionele toename van erlotinib blootstelling wanneer de Tarceva dosis werd verhoogd van 150 mg tot de maximaal getolereerde dosis van 300 mg. De 'steady state' laagste plasmaconcentratie bij een 300 mg dosering bij huidige rokers in deze studie was 1,22 µg/ml (n=17).

Gebaseerd op de resultaten van deze farmacokinetische studies, dient huidige rokers geadviseerd te worden om te stoppen met roken gedurende het gebruik van Tarceva, omdat anders de plasmaconcentraties verlaagd kunnen zijn.

Gebaseerd op de populatie farmacokinetische analyse, verhoogt de aanwezigheid van een opiaat de beschikbaarheid met ongeveer 11 %.

Er was een tweede populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd die erlotinib gegevens omvatte van 204 patiënten met pancreaskanker die erlotinib plus gemcitabine kregen. Deze analyse toonde aan dat co-varianten die invloed hadden op de klaring van erlotinib bij patiënten uit het pancreaskankeronderzoek sterk leken op die die gezien waren in de eerdere monotherapeutische farmacokinetische analyse. Er zijn geen nieuwe invloeden van co-varianten waargenomen. Gelijktijdige toediening van gemcitabine had geen invloed op de plasmaklaring van erlotinib.

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij pediatrie of bejaarde patiënten.

**Verstoorde leverfunctie:** Erlotinib wordt primair geklaard door de lever. Bij patiënten met solide tumoren en met een matig-ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 7-9), was de

geometrisch gemiddelde erlotinib  $AUC_{0-t_n}$  en  $C_{max}$  respectievelijk 27000 ng•h/ml en 805 ng/ml, vergeleken met 29300 ng•h/ml en 1090 ng/ml bij patiënten met een adequate leverfunctie, inclusief patiënten met primaire leverkanker of levermetastasen. Ondanks dat de  $C_{max}$  statistisch significant lager was bij patiënten met een matig-ernstig verminderde leverfunctie, wordt het verschil niet als klinisch relevant gezien. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van ernstige leverdisfunctie op de farmacokinetiek van erlotinib. In een populatie farmacokinetische analyse werden verhoogde serumconcentraties van totaal bilirubine geassocieerd met een lagere snelheid van erlotinibklaring.

*Verstoorde nierfunctie:* Erlotinib en zijn metabolieten worden niet significant door de nieren uitgescheiden aangezien minder dan 9% van een enkelvoudige dosis uitgescheiden wordt door de urine. In een populatie farmacokinetische analyse werd geen klinisch significant verband waargenomen tussen erlotinibklaring en creatinineklaring, maar er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische doseringseffecten in ten minste één diersoort of studie omvatten effecten op de cornea (atrofie, ulceratie), huid (folliculaire degeneratie en ontsteking, roodheid en alopecia), eierstok (atrofie), lever (levernecrose), nier (renale papillaire necrose en tubulaire dilatatie) en gastro-intestinaal kanaal (vertraagde lediging van de maag en diarree). Rode bloedcel parameters waren verminderd en witte bloedcellen, vooral neutrofielen, waren vermeerderd. Er waren aan de behandeling gerelateerde verhogingen in ALT, AST en bilirubine. Deze bevindingen werden waargenomen bij blootstellingen ver beneden de klinisch relevante blootstellingen.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme heeft erlotinib de potentie om teratogeen te zijn. Gegevens uit reproductie toxicologie testen in ratten en konijnen bij doses in de buurt van de maximaal getolereerde dosis en/of voor de moeder toxische doses toonden reproductie- (embryotoxiciteit in ratten, embryo resorptie en foetotoxiciteit in konijnen) en ontwikkelings- (verminderde groei en overleving in puppen van ratten) toxiciteit aan maar het was niet teratogeen en verstoorde niet de vruchtbaarheid. Deze bevindingen werden waargenomen bij klinisch relevante blootstellingen.

Erlotinib testte negatief in conventionele genotoxiciteitsstudies. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Een milde fototoxische huidreactie werd waargenomen in ratten na UV straling.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natrium zetmeel glycolaat type A  
Natrium laurilsulfaat  
Magnesium stearaat (E470 b)

*Tabletomhulsel:*

Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Hypromellose (E464)

*Gele drukinkt:*  
Schellak (E904)  
Geel ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC doordrukstrip met 30 tabletten afgesloten met aluminium folie.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/311/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

19 september 2005

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Tarceva 100 mg

Eén filmomhulde tablet bevat 100 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Wit tot gelige, ronde, biconvexe tabletten met ‘Tarceva 100’ en logo in grijs op één zijde gedrukt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):

Tarceva is als monotherapie geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met stabiele ziekte na 4 cycli van standaard platina-bevattende eerstelijns chemotherapie.

Tarceva is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na falen van ten minste één voorafgaand chemotherapie regime.

Wanneer Tarceva wordt voorgeschreven, dient men rekening te houden met factoren die geassocieerd zijn met een verlengde overleving.

Er is geen overlevingsvoordeel of ander klinisch relevant effect van de behandeling waargenomen bij patiënten met EGFR negatieve tumoren (zie rubriek 5.1).

#### Pancreaskanker:

Tarceva in combinatie met gemcitabine is geïndiceerd voor behandeling van patiënten met gemetastaseerde pancreaskanker.

Bij het voorschrijven van Tarceva dient men rekening te houden met factoren die gerelateerd zijn aan een verlengde overleving (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Er kon geen overlevingsvoordeel aangetoond worden voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Tarceva dient te geschieden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikanker therapieën.

#### Niet-kleincellige longkanker:

De aanbevolen dagelijkse dosering Tarceva is 150 mg ingenomen ten minste één uur vóór of twee uur na de inname van voedsel.

#### Pancreaskanker:

De aanbevolen dagelijkse dosering Tarceva is 100 mg ingenomen ten minste één uur vóór of twee uur na de inname van voedsel, in combinatie met gemcitabine (zie de samenvatting van de productkenmerken van gemcitabine voor de indicatie pancreaskanker).

Bij patiënten die geen huiduitslag ontwikkelen binnen de eerste 4-8 weken van de behandeling, dient verdere behandeling met Tarceva opnieuw te worden bepaald (zie sectie 5.1).

Wanneer dosisaanpassing noodzakelijk is, moet deze verminderd worden in stappen van 50 mg (zie rubriek 4.4).

Tarceva is verkrijgbaar in sterkten van 25 mg, 100 mg en 150 mg.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 substraten en modulators kunnen een dosisaanpassing vereisen (zie rubriek 4.5).

Verminderde leverfunctie: Erlotinib wordt uitgescheiden via metabolisme in de lever en via galexcretie. Ondanks dat de blootstelling aan erlotinib gelijk was bij patiënten met een matig-ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 7-9), in vergelijking met patiënten met een adequate leverfunctie, is voorzichtigheid geboden wanneer Tarceva wordt toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie. Dosisvermindering of onderbreken van Tarceva dient te worden overwogen als ernstige bijwerkingen optreden. De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstig verstoorde leverfunctie (AST/SGOT en ALT/SGPT > 5 x ULN). Het gebruik van Tarceva bij patiënten met ernstig verstoorde leverfunctie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie: De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met verminderde nierfunctie (serum creatinine concentratie >1,5 maal de bovenste limiet voor normaal). Gebaseerd op farmacokinetische gegevens bleek geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een mild of matig-ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Tarceva bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt niet aanbevolen.

Pediatrijsch gebruik: De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar. Het gebruik van Tarceva bij pediatrijsche patiënten wordt niet aanbevolen.

Rokers: Het roken van sigaretten heeft uitgewezen dat de blootstelling aan erlotinib met 50-60% afneemt. De maximaal getolereerde dosis van Tarceva is 300 mg bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die sigaretten roken. De werkzaamheid en langetermijn veiligheid van een dosis die hoger is dan de aanbevolen startdosering, zijn niet vastgesteld bij patiënten die door blijven gaan met het roken van sigaretten (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Huidige rokers dient geadviseerd te worden om te stoppen met roken, omdat de plasmaconcentraties van erlotinib bij rokers in vergelijking tot niet-rokers verlaagd zijn.

### **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige overgevoeligheid voor erlotinib of voor (één van) de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Krachtige inductoren van CYP3A4 kunnen de werkzaamheid van erlotinib verminderen terwijl krachtige remmers van CYP3A4 kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit. Gelijktijdige behandeling met deze soorten middelen dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Huidige rokers dient geadviseerd te worden om te stoppen met roken, omdat de plasmaconcentraties van erlotinib bij rokers in vergelijking tot niet-rokers verlaagd zijn. De mate van verlaging is waarschijnlijk klinisch significant (zie rubriek 4.5).

Gevallen van interstitiële longziekte (ILD-achtige) verschijnselen, waaronder fatale gevallen, zijn soms gemeld bij patiënten die Tarceva kregen voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC), pancreaskanker of andere solide tumoren in gevorderd stadium. In de cruciale studie BR.21 in NSCLC, was de incidentie van ILD (0,8%) hetzelfde in zowel de placebo als in de Tarceva groepen. In het pancreaskankeronderzoek in combinatie met gemcitabine, was de incidentie van ILD-achtige

verschijnselen 2,5% in de Tarceva plus gemcitabine groep versus 0,4% in de met placebo plus gemcitabine behandelde groep. De totale incidentie bij met Tarceva behandelde patiënten in alle studies (inclusief ongecontroleerde studies en studies met gelijktijdige chemotherapie) is ongeveer 0,6% in vergelijking met 0,2% bij patiënten op placebo. Gerapporteerde diagnoses bij patiënten bij wie vermoed werd dat ze ILD-achtige verschijnselen hadden, omvatten pneumonitis, pneumonitis door bestraling, overgevoeligheds pneumonitis, interstitiële pneumonie, interstitiële longziekte, obliteratieve bronchiolitis, pulmonale fibrose, acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), alveolitis en longinfiltratie. Symptomen begonnen enkele dagen tot enkele maanden na de start met Tarceva therapie. Gelijktijdig voorkomende of bijdragende factoren zoals gelijktijdige of voorafgaande chemotherapie, voorafgaande radiotherapie, reeds bestaande parenchymale longziekte, gemetastaseerde longziekte of pulmonale infecties kwamen frequent voor.

Bij patiënten die acuut nieuwe en/of progressieve niet te verklaren pulmonale symptomen zoals dyspneu, hoest en koorts ontwikkelen, dient de Tarceva therapie onderbroken te worden terwijl de diagnostische evaluatie plaatsvindt. Patiënten die gelijktijdig met erlotinib en gemcitabine worden behandeld dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op de mogelijkheid ILD-achtige toxiciteit te ontwikkelen. Indien ILD wordt gediagnosticeerd moet Tarceva gestaakt worden en indien nodig een geschikte behandeling gestart worden (zie rubriek 4.8).

Diarree kwam voor bij ongeveer 50% van de patiënten op Tarceva en matige tot ernstige diarree moet behandeld worden met bijv. loperamide. In sommige gevallen kan een dosisvermindering noodzakelijk zijn. Tijdens de klinische studies zijn de doseringen verlaagd in stappen van 50 mg. Dosisverlagingen met stappen van 25 mg zijn niet onderzocht. In geval van ernstige of aanhoudende diarree, misselijkheid, anorexie of braken geassocieerd met uitdroging, dient Tarceva therapie onderbroken te worden en dienen er geschikte maatregelen genomen te worden om de uitdroging te behandelen (zie rubriek 4.8). Zelden zijn hypokaliëmie en nierfalen (waaronder met fataal verloop) gemeld. Sommige gevallen waren secundair aan ernstige dehydratie, als gevolg van diarree, braken en/of anorexia, terwijl andere mogelijk veroorzaakt werden door gelijktijdig toegediende chemotherapie. Bij gevallen van meer ernstige of aanhoudende diarree, of bij gevallen die leiden tot dehydratie, met name bij patiëntengroepen met verzwarende risicofactoren (co-medicatie, bijkomende symptomen of ziekteverschijnselen of andere predisponerende omstandigheden waaronder hoge leeftijd) dient Tarceva therapie onderbroken te worden en dienen er geschikte maatregelen genomen te worden om de patiënten intensief intraveneus te hydrateren. Tevens dienen de nierfunctie en plasma-elektrolyten, waaronder kalium, te worden gecontroleerd bij patiënten met kans op dehydratie.

Zelden is leverfalen (waaronder gevallen met fataal verloop) gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Factoren die van invloed zijn, zijn al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie. Het periodiek testen van de leverfunctie dient daarom bij deze patiënten in overweging genomen te worden. Toediening van Tarceva moet worden onderbroken als er ernstige veranderingen in de leverfuncties optreden (zie rubriek 4.8). Het wordt niet aanbevolen om Tarceva te gebruiken bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie.

In sommige gevallen is waargenomen dat patiënten die Tarceva krijgen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van gastro-intestinale perforatie. Patiënten hebben een verhoogd risico bij gelijktijdig gebruik van anti-angiogenese middelen, corticosteroiden, NSAID's, en/of op taxanen gebaseerde chemotherapie, of bij een voorgeschiedenis van maagzweren of divertikelaandoeningen. Tarceva dient blijvend te worden gestaakt bij patiënten die een gastro-intestinale perforatie ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

Blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidafwijkingen zijn gemeld, waaronder zeer zeldzame gevallen suggestief voor Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse die in sommige gevallen fataal waren (zie rubriek 4.8). Behandeling met Tarceva dient onderbroken of gestaakt te worden als de patiënt ernstige blaasjes, blaarvorming of schilferen van de huid ontwikkelt.

Er zijn zeer zeldzame gevallen van corneale perforatie of ulceratie gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Andere oogandoeningen, waaronder afwijkende wimpergroei, keratoconjunctivitis sicca of keratitis, werden gezien bij behandeling met Tarceva en zijn ook risicofactoren voor het ontstaan van

corneale perforatie/ulceratie. De behandeling met Tarceva dient onderbroken of gestaakt te worden wanneer patiënten acuut optredende/verergerende oogaandoeningen zoals oogpijn vertonen (zie rubriek 4.8).

De tabletten bevatten lactose en dienen niet toegediend te worden aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Erlotinib wordt gekenmerkt door een afname in de oplosbaarheid bij een pH hoger dan 5. Geneesmiddelen die de pH in het bovenste gedeelte van het maagdarmsstelsel veranderen, zoals protonpompremmers, H<sub>2</sub>-antagonisten en antacida, kunnen de oplosbaarheid van erlotinib wijzigen en daardoor ook de biologische beschikbaarheid. Het verhogen van de dosering Tarceva bij gelijktijdige toediening met deze middelen zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet kunnen compenseren. Combinatie van erlotinib met protonpompremmers dient te worden vermeden. De gevolgen van gelijktijdige toediening van erlotinib met H<sub>2</sub>-antagonisten en antacida zijn onbekend, maar verminderde biologische beschikbaarheid is waarschijnlijk. Gelijktijdige toediening van deze combinaties dient daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als het gebruik van antacida als noodzakelijk wordt gezien tijdens de behandeling met Tarceva, dienen deze minstens 4 uur vóór of twee uur na de dagelijkse dosering Tarceva te worden ingenomen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactie-onderzoek is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Erlotinib is een krachtige remmer van CYP1A1 en een matige remmer van CYP3A4 en CYP2C8, evenals een sterke remmer van glucuronidering door UGT1A1 *in vitro*. De fysiologische relevantie van de sterke remming van CYP1A1 is onbekend vanwege de zeer beperkte expressie van CYP1A1 in humane weefsels.

Bij gelijktijdige toediening van erlotinib met ciprofloxacine, een milde CYP1A2-remmer, nam de erlotinib blootstelling [AUC] met 39% significant toe, terwijl geen statistisch significante verandering in C<sub>max</sub> werd gevonden. Op dezelfde manier steeg de blootstelling aan de actieve metaboliet met ongeveer 60% en 48% respectievelijk voor de AUC en de C<sub>max</sub>. De klinische relevantie van deze stijging is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden als ciprofloxacine of krachtige CYP1A2-remmers (bijvoorbeeld fluvoxamine) gecombineerd worden met erlotinib. Als bijwerkingen optreden die gerelateerd zijn aan erlotinib, kan de erlotinib dosering verlaagd worden.

Voorbehandeling of gelijktijdige toediening met Tarceva resulteerde niet in een wijziging van de klaring van de prototypische CYP3A4 substraten, midazolam en erythromycine, maar bleek wel de orale biologische beschikbaarheid van midazolam met meer dan 24% te verlagen. In een andere klinische studie werd aangetoond dat erlotinib de farmacokinetiek van het gelijktijdig toegediende CYP3A4/2C8 substraat paclitaxel niet beïnvloedde. Significante interacties met de klaring van andere CYP3A4 substraten zijn daarom onwaarschijnlijk.

De remming van glucuronidering kan interacties met geneesmiddelen veroorzaken welke substraten van UGT1A1 zijn en die uitsluitend via deze weg geklaard worden. Patiënten met lage expressieniveaus van UGT1A1 of genetische glucuronideringsstoornissen (bijv. syndroom van Gilbert) kunnen verhoogde serumspiegels van bilirubine hebben en moeten met voorzichtigheid behandeld worden.

Erlotinib wordt bij mensen in de lever gemetaboliseerd door levercytochromen, voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2. Extrahepatisch metabolisme door CYP3A4 in de darmen, CYP1A1 in de longen en CYP1B1 in tumorweefsel kan mogelijk ook bijdragen aan de metabole klaring van erlotinib. Mogelijke interacties kunnen voorkomen met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen of die remmers of inductoren zijn van deze enzymen.

Krachtige remmers van CYP3A4 activiteit verminderen erlotinib metabolisme en verhogen erlotinib plasmaconcentraties. In een klinische studie resulteerde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met

ketoconazol (200 mg oraal tweemaal daags gedurende 5 dagen), een krachtige CYP3A4 remmer, in een verhoging van de erlotinib blootstelling (86% van AUC en 69% van  $C_{max}$ ). Daarom dient voorzichtigheid in acht genomen te worden indien erlotinib gecombineerd wordt met een krachtige CYP3A4 remmer, bijv. azol antischimmel middelen (d.w.z. ketoconazol, itraconazol, voriconazol), proteaseremmers, erytromycine of claritromycine. Indien nodig dient de dosis erlotinib verminderd te worden vooral wanneer toxiciteit wordt waargenomen.

Krachtige inductoren van CYP3A4 activiteit verhogen het erlotinib metabolisme en verminderen significant de erlotinib plasmaconcentraties. In een klinische studie resulteerde het gelijktijdige gebruik van erlotinib en rifampicine (600 mg oraal eenmaal per dag gedurende 7 dagen) een krachtige CYP3A4 inductor in een 69% vermindering van de mediane erlotinib AUC. Gelijktijdige toediening van rifampicine met een enkelvoudige dosis van 450 mg Tarceva, resulteerde in een gemiddelde blootstelling aan erlotinib (AUC) van 57,5% van de blootstelling na een enkelvoudige dosis van 150 mg Tarceva zonder behandeling met rifampicine. Gelijktijdige toediening van Tarceva met CYP3A4 inductoren dient daarom te worden vermeden. Voor patiënten die een gelijktijdige behandeling met Tarceva en een krachtige CYP3A4 inductor, zoals rifampicine, nodig hebben, zal een verhoging van de dosering tot 300 mg overwogen moeten worden, waarbij de veiligheid (inclusief nier- en leverfuncties en serumelektrolyten) nauwkeurig in de gaten wordt gehouden. Indien deze dosering meer dan twee weken goed wordt verdragen, zou een verdere verhoging tot 450 mg overwogen kunnen worden met nauwkeurige monitoring. Verminderde blootstelling kan ook voorkomen met andere inductoren bijv. fenytoïne, carbamazepine, barbituraten of sint janskruid (*hypericum perforatum*). Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer deze geneesmiddelen gecombineerd worden met erlotinib. Indien mogelijk dienen alternatieve behandelingen zonder CYP3A4 inducerende activiteit overwogen te worden.

Verhogingen van de Internationaal genormaliseerde ratio (INR) en gevallen van bloedingen waaronder gastro-intestinale bloedingen zijn in klinische studies gemeld, waarvan sommige geassocieerd werden met gelijktijdige toediening van warfarine (zie rubriek 4.8) en sommige geassocieerd werden met gelijktijdige toediening van NSAIDs. Patiënten die warfarine gebruiken of andere van coumarine afgeleide antistollingsmiddelen dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in prothrombine tijd of INR.

Uit de resultaten van een farmacokinetisch interactie-onderzoek bleek een significante 2,8-, 1,5- en 9-voudige reductie van respectievelijk de  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  en plasmaconcentratie na 24 uur, na toediening van Tarceva bij rokers in vergelijking tot niet-rokers (zie rubriek 5.2). Derhalve dienen patiënten die nog steeds roken te worden aangemoedigd om zo vroeg mogelijk voor start van de behandeling met Tarceva te stoppen met roken, daar de plasmaconcentraties van erlotinib anders verlaagd zijn. Het klinisch effect van de verlaagde blootstelling is niet formeel onderzocht, maar is waarschijnlijk klinisch significant.

Erlotinib is een substraat van het P-glycoproteïne transportsysteem voor geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van remmers van Pgp, bijv. ciclosporine en verapamil, kan leiden tot een verandering in de distributie en/of een verandering in de eliminatie van erlotinib. De gevolgen van deze interactie voor bijv. toxiciteit van het CZS zijn nog niet vastgesteld. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen in deze situatie.

Erlotinib wordt gekenmerkt door een afname in de oplosbaarheid bij een pH hoger dan 5. Geneesmiddelen die de pH veranderen van het bovenste gedeelte van het maagdarmsstelsel, kunnen de oplosbaarheid van erlotinib en daardoor ook de biologische beschikbaarheid veranderen. Gelijktijdige toediening van erlotinib met omeprazol, een protonpompremmer, verminderde de erlotinib blootstelling [AUC] en de maximumconcentratie [ $C_{max}$ ] met respectievelijk 46% en 61%. Er was geen verandering in  $T_{max}$  of halfwaardetijd. Gelijktijdige toediening van Tarceva met 300 mg ranitidine, een H<sub>2</sub>-receptor antagonist, verminderde de blootstelling aan erlotinib [AUC] en de maximum concentraties [ $C_{max}$ ] met respectievelijk 33% en 54%. Het verhogen van de dosering Tarceva bij gelijktijdige toediening met dit soort middelen zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet kunnen compenseren. Wanneer Tarceva echter gespreid werd gedoseerd, twee uur voor of 10 uur na ranitidine 150 mg tweemaal daags, daalden de erlotinibblootstelling [AUC] en de maximale

concentraties [ $C_{max}$ ] slechts met respectievelijk 15% en 17%. Het effect van antacida op de absorptie van erlotinib is niet onderzocht, maar de absorptie zou verminderd kunnen zijn, wat lagere plasmaspiegels kan veroorzaken. Samengevat: de combinatie van erlotinib met protonpompremmers dient te worden vermeden. Als het gebruik van antacida als noodzakelijk wordt gezien tijdens de behandeling met Tarceva, dienen deze minstens 4 uur vóór of twee uur na de dagelijkse dosering Tarceva te worden ingenomen. Als het gebruik van ranitidine wordt overwogen, dient dit gespreid te geschieden, d.w.z. dat Tarceva minstens twee uur voor of 10 uur na de ranitidine toediening wordt gegeven.

In een Fase Ib onderzoek was geen sprake van significante effecten van gemcitabine op de farmacokinetiek van erlotinib. Evenmin waren er significante effecten van erlotinib op de farmacokinetiek van gemcitabine.

Erlotinib verhoogt platinaconcentraties. In een klinische studie leidde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met carboplatine en paclitaxel tot een toename van de totale platina  $AUC_{0-48}$  met 10,6%. Ondanks de statistische significantie wordt de omvang van dit verschil niet als klinisch relevant gezien. In de klinische praktijk kunnen er andere co-factoren zijn die leiden tot een verhoogde blootstelling aan carboplatine, zoals een verminderde nierfunctie. Er waren geen significante effecten van carboplatine of paclitaxel op de farmacokinetiek van erlotinib.

Capecitabine kan de erlotinib-concentraties verhogen. Als erlotinib in combinatie met capecitabine wordt gegeven, is er een statistisch significante toename in de AUC van erlotinib en een grenswaarde stijging in  $C_{max}$  vergeleken met waarden die gezien werden in een andere studie waarbij alleen erlotinib werd toegediend. Er waren geen significante effecten van erlotinib op de farmacokinetiek van capecitabine.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen studies met erlotinib uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is enige reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet geadviseerd worden zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met Tarceva. Effectieve anticonceptie moet gebruikt worden tijdens en tot ten minste 2 weken na de behandeling. Behandeling bij een zwangere vrouw moet slechts voortgezet worden indien het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus.

Het is niet bekend of erlotinib wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Vanwege de mogelijke schade voor het kind dient moeders geadviseerd te worden om geen borstvoeding te geven terwijl ze Tarceva krijgen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Erlotinib is echter niet in verband gebracht met verstoring van de geestelijke bekwaamheid.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Niet-kleincellige longkanker (Tarceva toegediend als monotherapie):

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (BR.21; Tarceva toegediend als tweedelijns behandeling), waren uitslag (75%) en diarree (54%) waren de meest vaak gemelde bijwerkingen. De meeste meldingen hadden graad 1 / 2 ernst en waren zonder interventie onder controle te krijgen. Graad 3 / 4 uitslag en diarree kwamen voor bij respectievelijk 9% en 6% van de met Tarceva behandelde patiënten en beide bijwerkingen resulteerden in 1% van de gevallen met het stoppen van de studie. Dosisvermindering voor respectievelijk uitslag en diarree was nodig in 6% en 1% van de patiënten. In de studie BR.21 was de mediane tijd tot begin van de uitslag 8 dagen en de mediane tijd tot begin van de diarree was 12 dagen.

In het algemeen manifesteert huiduitslag zich als een milde of matig-ernstige erythemateuze en papulopustulaire uitslag, die kan optreden, of verergeren op plaatsen die zijn blootgesteld aan de zon. Voor patiënten die worden blootgesteld aan de zon, kan het raadzaam zijn om beschermende kleding te dragen en/of zonnebrandcrème (bijvoorbeeld mineralen-bevattende) te gebruiken.

Bijwerkingen die frequenter voorkwamen ( $\geq 3\%$ ) bij met Tarceva behandelde patiënten dan in de placebogroep in de cruciale studie BR.21 en bij ten minste 10% van de patiënten in de Tarceva groep worden gerangschikt volgens de National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) graad in Tabel 1.

Tabel 1: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in studie BR.21

NCI-CTC Graad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
<b>MedDRA Term</b>	%	%	%	%	%	%
Totaal aantal patiënten met enige bijwerking	99	40	22	96	36	22
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Infectie*	24	4	0	15	2	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Oogaandoeningen</i>						
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Dyspneu	41	17	11	35	15	11
Hoest	33	4	0	29	2	0
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree**	54	6	<1	18	<1	0
Misselijkheid	33	3	0	24	2	0
Braken	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Buikpijn	11	2	<1	7	1	<1
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Uitslag***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Droge huid	12	0	0	4	0	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Vermoeidheid	52	14	4	45	16	4

\* Ernstige infecties, al dan niet met neutropenie, omvatten pneumonie, sepsis en cellulitis.

\*\* Kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen.

\*\*\* Uitslag omvat acneïforme dermatitis.

In een ander dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase III onderzoek BO18192 (SATURN) werd Tarceva toegediend als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie. De SATURN studie werd uitgevoerd onder 889 patiënten met gevorderde, terugkerende of

gemetastaseerde NSCLC na eerstelijns standaard op platinum gebaseerde chemotherapie; er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die behandeld werden met Tarceva in studie BO18192 waren uitslag en diarree (respectievelijk 49% en 20% voor elke graad). De meeste waren graad 1/2 in ernst en te behandelen zonder interventie. Graad 3 uitslag en diarree kwam voor bij respectievelijk 6% en 2% van de patiënten. Er werd geen graad 4 uitslag of diarree gezien. Uitslag en diarree resulteerden bij respectievelijk 1% en <1% van de patiënten tot staken van de behandeling met Tarceva. Aanpassen van de dosering (onderbreken of verlagen) als gevolg van uitslag en diarree was nodig in respectievelijk 8,3% en 3% van de patiënten.

Pancreaskanker (Tarceva toegediend in combinatie met gemcitabine):

De meest voorkomende bijwerkingen in het registratie-onderzoek PA.3 bij patiënten met pancreaskanker die 100 mg Tarceva ontvingen in combinatie met gemcitabine waren vermoeidheid, huiduitslag en diarree. In de arm met Tarceva en gemcitabine werden graad 3/4 huiduitslag en diarree gemeld bij 5% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste verschijnselen van huiduitslag en diarree was respectievelijk 10 dagen en 15 dagen. Zowel huiduitslag als diarree resulteerde in reductie van de dosering bij 2% van de patiënten en in staking van het onderzoek bij 1% van de patiënten die Tarceva plus gemcitabine ontvingen.

Bijwerkingen die vaker voorkwamen ( $\geq 3\%$ ) bij met Tarceva 100 mg plus gemcitabine behandelde patiënten dan bij de met placebo plus gemcitabine behandelde groep in het registratie-onderzoek PA.3, en bij ten minste 10% van de patiënten in de groep die behandeld werd met Tarceva 100 mg plus gemcitabine, zijn samengevat volgens de indeling van het National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) in Tabel 2.

Tabel 2: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in onderzoek PA.3 (100 mg cohort)

NCI-CTC Graad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
<b>MedDRA Term</b>	%	%	%	%	%	%
Totaal aantal patiënten met enige bijwerking	99	48	22	97	48	16
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Infectie*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Gewichtsafname	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychische stoornissen</i>						
Depressie	19	2	0	14	<1	0
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>						
Hoofdpijn	15	<1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Hoest	16	0	0	11	0	0

NCI-CTC Graad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
MedDRA Term	%	%	%	%	%	%
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree**	48	5	<	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulentie	13	0	0	9	<1	0
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Uitslag***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Vermoeidheid	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

\*Ernstige infecties, al dan niet met neutropenie, omvatten pneumonie, sepsis en cellulitis.

\*\* Kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen.

\*\*\* Uitslag omvat acneïforme dermatitis.

#### Andere waarnemingen:

Veiligheidsevaluatie van Tarceva is gebaseerd op gegevens meer dan 1200 patiënten behandeld met ten minste één 150 mg dosis Tarceva monotherapie en meer dan 300 patiënten die Tarceva 100 of 150 mg in combinatie met gemcitabine ontvingen.

De volgende termen worden gebruikt om de ongewenste effecten te rangschikken per frequentie: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000) inclusief geïsoleerde gevallen.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die Tarceva kregen als monotherapie, en die Tarceva kregen in combinatie met chemotherapie. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn weergegeven in Tabel 1 en 2, bijwerkingen in andere frequentiecategorieën zijn hieronder samengevat.

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen:*

*Vaak:* Gastro-intestinale bloedingen. In klinische studies zijn sommige gevallen geassocieerd met gelijktijdige toediening van warfarine (zie rubriek 4.5) en sommige gevallen met gelijktijdige NSAID toediening.

*Soms:* Gastro-intestinale perforaties.

#### *Huid en onderhuidaandoeningen:*

*Vaak:* Alopecia.

*Vaak (in PA.3):* Droge huid.

*Vaak:* Paronychia

*Soms:* Hirsutisme, veranderingen in wenkbrauw en broze en loszittende nagels

*Soms:* Milde huidreacties zoals hyperpigmentatie.

*Zeer zelden:* Gevallen die kunnen duiden op Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse, die in sommige gevallen fataal waren.

#### *Lever- en galaandoeningen:*

*Zeer vaak (in PA 3)*

*Vaak (in BR 2.1):* Afwijkingen van de testuitslagen van de leverfunctie (waaronder verhoogde alanine aminotransferase [ALT], aspartaat aminotransferase [AST], bilirubine). Deze gevallen waren voornamelijk mild of matig ernstig, van voorbijgaande aard of geassocieerd met levermetastasen.

*Zelden:* Zelden is leverfalen (waaronder met fataal verloop) gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Factoren die van invloed zijn, zijn al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie (zie rubriek 4.4).

*Oogaandoeningen:*

*Vaak:* Keratitis.

*Vaak:* Conjunctivitis in studie PA.3.

*Soms:* Veranderingen in wimper (inclusief naar binnen groeiende wimpers, overmatige groei en verdikking van de wimpers)

*Zeer zelden:* Corneale ulceraties en perforaties.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

*Vaak:* Epistaxis.

*Soms:* Ernstige interstitiële longziekte (ILD), waaronder fatale gevallen, bij patiënten die Tarceva kregen voor de behandeling van NSCLC of andere gevorderde solide tumoren (zie rubriek 4.4).

## 4.9 Overdosering

Enkelvoudige orale doses van erlotinib tot 1000 mg bij gezonde personen en tot 1600 mg bij kankerpatiënten werden verdragen. Herhaalde tweemaal daagse doseringen van 200 mg bij gezonde personen werden slecht verdragen na slechts een paar dagen van toedienen. Gebaseerd op de gegevens van deze studies kunnen ernstige bijwerkingen zoals diarree, uitslag en mogelijk verhoogde activiteit van leveraminotransferasen voorkomen boven de aanbevolen dosering. Bij vermoedens van overdosering dient Tarceva gestaakt te worden en symptomatische behandeling dient gestart te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, ATC-code: L01XE03

Erlotinib is een epidermale groeifactor receptor/humane epidermale groeifactor receptor type I (EGFR, ook bekend als HER1) tyrosine kinase remmer. Erlotinib is een krachtige remmer van de intracellulaire fosforylering van EGFR. EGFR komt op het celoppervlak van normale en kankercellen tot expressie. In niet klinische modellen resulteert de remming van EGFR fosfotyrosine in celstasis en/of celdood.

#### Niet-kleincellige longkanker (Tarceva toegediend als monotherapie):

##### Onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie:

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie voor NSCLC werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (BO18192, SATURN). Deze studie werd uitgevoerd onder 889 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker zonder progressie na 4 cycli van op platinum gebaseerde chemotherapie-douplet. Patiënten waren 1:1 gerandomiseerd naar Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaal daags tot progressie van de ziekte. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bij alle patiënten en bij patiënten met een EGFR IHC-positieve tumor. De demografische en ziektekenmerken bij aanvang van de studie waren goed verdeeld over de twee behandelarmen. Patiënten met ECOG PS>1, significante hepatische of renale co-morbiditeiten waren niet geïncludeerd in de studie.

*- ITT-populatie resultaten:*

De primaire PFS-analyse van alle patiënten (n=889) liet een PFS hazard ratio (HR) zien van 0,71 (95% BI, 0,62 tot 0,82; p<0,0001) voor de Tarcevagroep vergeleken met de placebogroep. De gemiddelde PFS was 22,4 weken in de Tarcevagroep vergeleken met 16,0 weken in de placebogroep. PFS-resultaten werden bevestigd middels een onafhankelijke beoordeling van de scans. Uit de gegevens over kwaliteit van leven bleek niet dat erlotinib een nadelig effect had vergeleken met placebo.

Een PFS HR van 0,69 (95% BI, 0,58 tot 0,82; p < 0,0001) werd waargenomen in de coprimaire patiëntenpopulatie met EGFR IHC-positieve tumoren (n=621). De gemiddelde PFS was 22,8 weken in de Tarcevagroep (bereik 0,1 tot 78,9 weken) vergeleken met 16,2 weken in de placebogroep (bereik 0,1 tot 88,1 weken). Het progressievrije overlevingspercentage na 6 maanden was 27% en 16% voor respectievelijk Tarceva en placebo.

Voor wat betreft het secundaire eindpunt van totale overleving was de HR 0,81 (95% BI, 0,70 tot 0,95; p=0,0088). De mediane totale overleving was 12,0 maanden in de Tarcevagroep vs. 11,0 maanden in de placebogroep.

Patiënten met EGFR-geactiveerde mutaties hadden het grootste voordeel (n=49, PFS HR=0,10, 95% BI, 0,04 tot 0,25; p<0,0001). Bij patiënten met EGFR wild type tumoren (n=388) was de PFS HR 0,78 (95% BI, 0,63 tot 0,96; p=0,0185) en de totale overlevings HR was 0,77 (95% BI, 0,61 tot 0,97; p=0,0243).

*- Patiënten met Stabiele ziekte na chemotherapie:*

Patiënten met stabiele ziekte (SD) (n=487) hadden een PFS HR van 0,68 (95% BI, 0,56 tot 0,83; p<0,0001; mediaan 12,1 weken in de Tarcevagroep en 11,3 weken in de placebogroep) en een totale overlevings HR van 0,72 (95% BI, 0,59 tot 0,89; p=0,0019; mediaan 11,9 maanden in de Tarcevagroep en 9,6 maanden in de placebogroep).

Het effect op de totale overleving werd onderzocht tussen verschillende subgroepen van patiënten met SD die Tarceva kregen. Dit liet geen grote kwalitatieve verschillen zien tussen patiënten met plaveiselcelcarcinoom (HR 0,67, 95% BI, 0,48-0,92) en niet-plaveiselcelcarcinoom (HR 0,76, 95% BI, 0,59-1,00) en tussen patiënten met EGFR-geactiveerde mutaties (HR 0,48, 95% BI, 0,14-1,62) en zonder EGFR-geactiveerde mutaties (HR 0,65, 95% BI, 0,48-0,87).

Behandeling na falen van minstens één voorafgaand chemotherapieregime: De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als tweede-/derdelijns behandeling werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie (BR.21) bij 731 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na falen van ten minste één chemotherapie regime. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd om Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaal per dag te krijgen. Studie eindpunten waren totale overleving, progressie-vrije overleving (PFS), mate van respons, duur van de respons, tijd tot verergering van longkanker gerelateerde symptomen (hoest, dyspneu en pijn) en veiligheid. Het primaire eindpunt was overleving.

Demografische karakteristieken waren goed gebalanceerd tussen de twee behandelingsgroepen. Ongeveer tweederde van de patiënten waren mannen en ongeveer eenderde had bij aanvang een ECOG performance status (PS) van 2 en 9% had bij aanvang een ECOG PS van 3. Respectievelijk 93% en 92% van alle patiënten in de Tarceva en placebo groepen hadden een voorafgaande platinum bevattende regime en respectievelijk 36% en 37% van alle patiënten hadden een voorafgaande taxaan therapie ontvangen.

De gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor sterfte in de Tarceva groep ten opzichte van de placebogroep was 0,73 (95% BI, 0,60 tot 0,87) (p=0,001). Het percentage patiënten dat in leven was na 12 maanden was respectievelijk 31,2% en 21,5% voor de Tarceva en de placebogroepen. De mediane totale overleving verbeterde met 42,5% en was 6,7 maanden in de Tarceva groep (95% BI, 5,5 tot 7,8 maanden) in vergelijking met 4,7 maanden in de placebogroep (95% BI, 4,1 tot 6,3 maanden).

Het effect op totale overleving is in verschillende patiënten subgroepen onderzocht. Het effect van Tarceva op totale overleving was gelijk bij patiënten met bij aanvang een performance status (ECOG) van 2-3 (HR = 0,77; BI 0,6-1,0) of 0-1 (HR = 0,73; BI 0,6-0,9), mannelijke (HR = 0,76; BI 0,6-0,9) of vrouwelijke patiënten (HR = 0,80; BI 0,6-1,1), patiënten < 65 jaar (HR = 0,75; BI 0,6-0,9) of oudere patiënten (HR = 0,79; BI 0,6-1,0), patiënten met één eerder regime (HR = 0,76; BI 0,6-1,0) of meer dan één voorafgaand regime (HR = 0,75; BI 0,6-1,0), Kaukasische (HR = 0,79; BI 0,6-1,0) of Aziatische patiënten (HR = 0,61; BI 0,4-1,0), patiënten met adenocarcinoom (HR = 0,71; BI 0,6-0,9) of plaveiselcel carcinoom (HR = 0,67; BI 0,5-0,9), maar niet bij patiënten met andere histologieën (HR 1,04; BI 0,7-1,5), patiënten met stadium IV ziekte bij diagnose (HR = 0,92; BI 0,7-1,2) of < stadium IV ziekte bij diagnose (HR = 0,65; BI 0,5-0,8). Patiënten die nooit gerookt hebben, hadden een veel groter voordeel van erlotinib (overleving HR = 0,42; BI 0,28-0,64) in vergelijking met huidige of ex-rokers (HR = 0,87; BI 0,71-1,05).

Bij de 45% patiënten met een bekende EGFR-expressie status, bedroeg de hazard ratio 0,68 (BI 0,49-0,94) voor de patiënten met EGFR-positieve tumoren en 0,93 (BI 0,63-1,36) voor de patiënten met EGFR-negatieve tumoren (vastgesteld door IHC met EGFR pharmDx kit en gedefinieerd als EGFR-negatief wanneer minder dan 10% van de tumorcellen aankleuren). Bij de overige 55% patiënten met onbekende EGFR-expressie status bedroeg de hazard ratio 0,77 (BI 0,61-0,98).

De mediane PFS bedroeg 9,7 weken voor de Tarceva groep (95% BI, 8,4 tot 12,4 weken) in vergelijking met 8,0 weken voor de placebogroep (95% BI, 7,9 tot 8,1 weken).

De objectieve mate van respons d.m.v. RECIST voor de Tarceva groep bedroeg 8,9% (95% BI, 6,4 tot 12,0). De eerste 330 patiënten waren centraal beoordeeld (mate van respons 6,2%); 401 patiënten waren door de onderzoeker beoordeeld (mate van respons 11,2%).

De mediane duur van respons was 34,3 weken, variërend van 9,7 tot 57,6+ weken. Het deel van de patiënten met complete respons, gedeeltelijke respons of stabiele ziekte, bedroeg respectievelijk 44,0% en 27,5% voor de Tarceva en de placebogroep (p = 0,004).

Een overlevingsvoordeel van Tarceva werd ook gezien bij patiënten die geen objectieve tumorrespons (d.m.v. RECIST) bereikten. Dit werd bewezen door een hazard ratio voor sterfte van 0,82 (95% BI, 0,68 tot 0,99) onder patiënten voor wie de beste respons stabiele ziekte of progressie-vrije overleving was.

Tarceva resulteerde in symptoom voordelen door significant de tijd tot verergering van hoest, dyspneu en pijn te verlengen ten opzichte van placebo.

#### Pancreaskanker (Tarceva toegediend in combinatie met gemcitabine in studie PA.3):

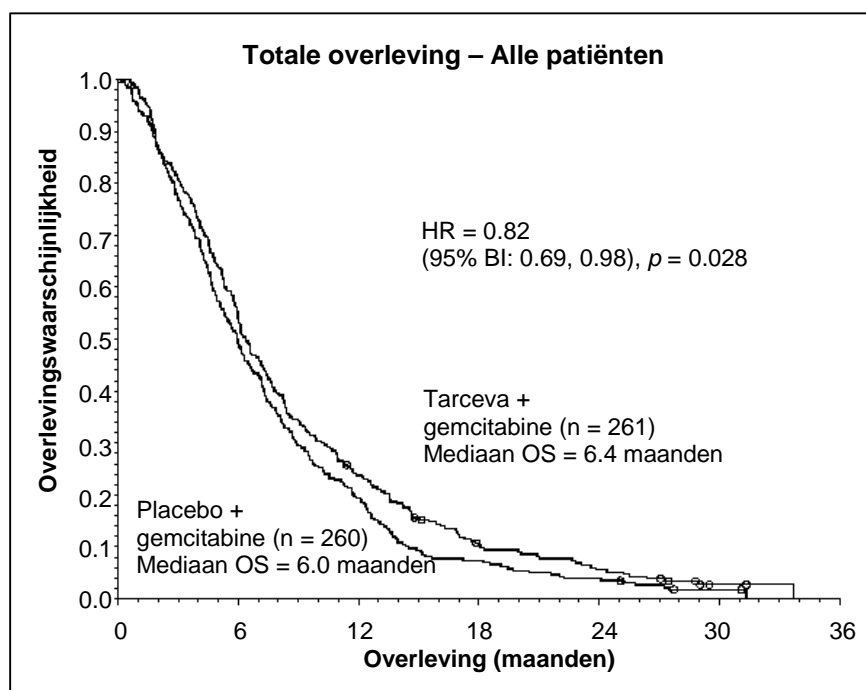
De veiligheid en effectiviteit van Tarceva in combinatie met gemcitabine als eerstelijns behandeling is vastgesteld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met lokaal gevorderde, inoperabele of gemetastaseerde pancreaskanker. Patiënten werden gerandomiseerd om Tarceva of placebo eenmaal daags te krijgen volgens een continu schema met gemcitabine IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, cyclus 1 - dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 en 43 van een 8-weekse cyclus; cyclus 2 en vervolgcuren - dag 1, 8 en 15 van een 4-weekse cyclus [zie de gemcitabine SPC voor goedgekeurde dosering en schema bij pancreaskanker]). Tarceva of placebo werd eenmaal daags oraal ingenomen tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit. De eindpunten van het onderzoek waren totale overleving, mate van respons en progressievrije overleving (PFS). De duur van de respons werd ook onderzocht. Het primaire eindpunt was overleving.

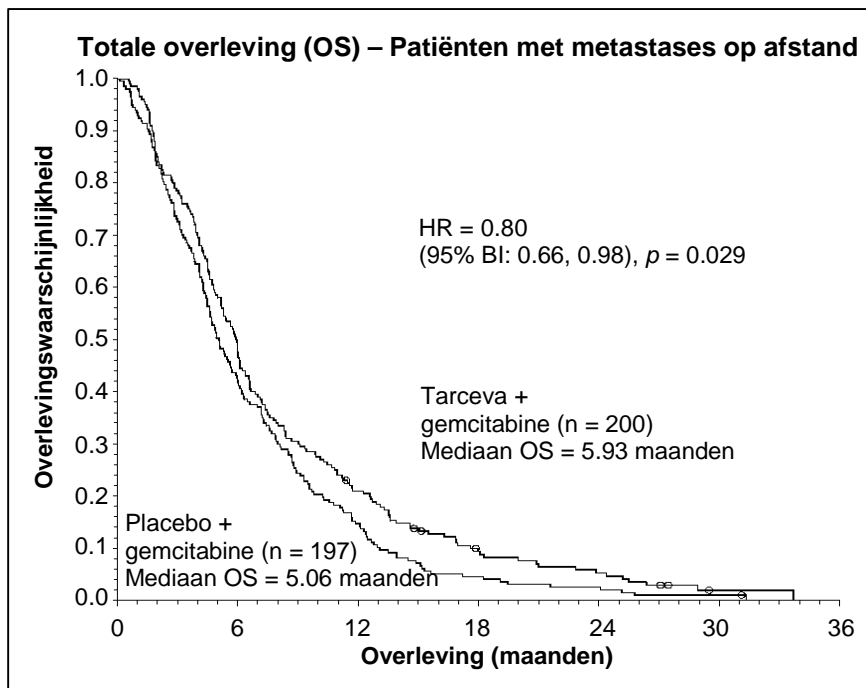
Bij aanvang waren demografische en ziektekenmerken van de patiënten gelijk tussen de twee behandelgroepen, 100 mg Tarceva plus gemcitabine of placebo plus gemcitabine, uitgezonderd van een enigszins groter aandeel vrouwen in de erlotinib/gemcitabine arm in vergelijking met de placebo/gemcitabine arm:

Waarden bij aanvang	Tarceva	Placebo
Vrouwen	51%	44%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 0	31%	32%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 1	51%	51%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 2	17%	17%
Gemetastaseerde ziekte bij aanvang	77%	76%

Overleving was vastgesteld in de “Intent-To-Treat” populatie, op basis van follow-up overlevingsdata. De resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabel (resultaten voor de groep patiënten met gemetastaseerde en lokaal gevorderde ziekte zijn afkomstig uit een oriënterende subgroepanalyse).

Resultaat	Tarceva (maanden)	Placebo (maanden)	$\Delta$ (maanden)	BI of $\Delta$	HR	BI of HR	P-waarde
Totale populatie							
Mediane totale overleving	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Gemiddelde totale overleving	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Gemetastaseerde populatie							
Mediane totale overleving	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Gemiddelde totale overleving	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokaal gevorderde populatie							
Mediane totale overleving	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Gemiddelde totale overleving	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





In een post-hoc analyse blijkt dat patiënten met een gunstige klinische status (lage pijnintensiteit, goede QoL en een goede PS) meer voordeel van Tarceva kunnen ondervinden. Het voordeel komt voornamelijk voort uit de aanwezigheid van een lage pijnintensiteitscore.

In een post-hoc analyse blijkt dat patiënten die huiduitslag ontwikkelden een langere totale overleving hadden vergeleken met patiënten die geen huiduitslag ontwikkelden (mediane OS 7,2 maanden vs 5 maanden, HR: 0,61).

90% van de patiënten die Tarceva ontvingen ontwikkelden huiduitslag binnen de eerste 44 dagen. De mediane tijd tot het ontstaan van huiduitslag was 10 dagen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**Absorptie:** Erlotinib piekplasmaspiegels worden ongeveer 4 uur na de orale toediening bereikt. Een studie bij normale gezonde vrijwilligers leverde een schatting van de absolute biologische beschikbaarheid op van 59%. De blootstelling na een orale dosis kan verhoogd zijn met voedsel.

**Distributie:** Erlotinib heeft een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 232 l en diffundeert in humaan tumorweefsel. In een studie met 4 patiënten (3 met niet-kleincellige longkanker [NSCLC] en 1 met larynx kanker) die 150 mg dagelijkse doses Tarceva kregen vertoonden tumormonsters van chirurgisch verkregen excisies op dag 9 van de behandeling erlotinib concentraties in de tumor van gemiddeld 1,185 ng/g weefsel. Dit kwam overeen met een totaal gemiddelde van 63 % (bereik 5-161 %) van de bij steady state waargenomen piekplasmaspiegels. De primaire actieve metabolieten waren aanwezig in tumoren in concentraties van gemiddeld 160 ng/g weefsel, dat overeenkwam met een totaal gemiddelde van 113 % (bereik 88-130 %) van de waargenomen steady state piekplasmaspiegels. Plasma eiwitbinding is ongeveer 95 %. Erlotinib bindt aan serumalbumine en alfa-1 zuur glycoproteïne (AAG).

**Metabolisme:** Erlotinib wordt bij mensen in de lever omgezet door levercytochromen, voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2. Extrahepatisch metabolisme door CYP3A4 in de darmen, CYP1A1 in de longen en 1B1 in tumorweefsel dragen mogelijk bij tot de metabole klaring van erlotinib.

Er zijn 3 belangrijke omzettingroutes geïdentificeerd: 1) O-demethylering van één van beide zijketens of beide, gevolgd door oxidatie tot de carboxylzuren; 2) oxidatie van de acetyleen groep gevolgd door hydrolyse tot het arylcarboxylzuur; en 3) aromatische hydroxylering van de fenyl-acetyleen groep. De

primaire metabolieten OSI-420 en OSI-413 van erlotinib geproduceerd door O-demethylering van één van beide zijketens hebben een potentie vergelijkbaar met deze van erlotinib in niet-klinische *in vitro* assays en *in vivo* tumormodellen. Ze zijn aanwezig in het plasma met spiegels die <10 % van erlotinib zijn en vertonen een farmacokinetiek vergelijkbaar met deze van erlotinib.

**Eliminatie:** Erlotinib wordt voornamelijk uitgescheiden als metabolieten via de faeces (>90 %) waarbij eliminatie via de nieren slechts een klein gedeelte (ongeveer 9 %) van een orale dosis voor zijn rekening neemt. Minder dan 2 % van de oraal toegediende dosis wordt uitgescheiden als onveranderde stof. Een populatie farmacokinetische analyse bij 591 patiënten die alleen het middel Tarceva kregen vertoonde een gemiddeld schijnbare klaring van 4,47 l/uur met een mediane halfwaardetijd van 36,2 uur. Daarom wordt verwacht dat het punt waarop de steady state plasmaspiegel bereikt wordt na ongeveer 7-8 dagen plaatsvindt.

#### Farmacokinetiek in speciale populaties:

Gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse werd geen klinisch significant verband waargenomen tussen voorspelde schijnbare klaring en de leeftijd van de patiënt, lichaamsgewicht, geslacht en etniciteit. Patiënten factoren die correleerden met de farmacokinetiek van erlotinib waren serum totaal bilirubine, AAG en het huidige rookgedrag. Verhoogde serumconcentraties van totaal bilirubine en AAG concentraties werden geassocieerd met een verminderde erlotinibklaring. De klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk. Rokers hadden echter een toegenomen erlotinibklaring. Dit werd bevestigd in een farmacokinetisch onderzoek onder niet-rokende en huidige sigarettenrokende gezonde vrijwilligers die een enkelvoudige dosering van 150 mg erlotinib ontvingen. Het geometrisch gemiddelde voor  $C_{max}$  was 1056 ng/ml bij niet-rokers en 689 ng/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio voor rokers tot niet-rokers van 65,2 % (95 % BI: 44,3 tot 95,9;  $p = 0,031$ ). Het geometrisch gemiddelde voor de  $AUC_{0-inf}$  was 18726 ng•h/ml bij niet-rokers en 6718 ng•h/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio van 35,9 % (95 % BI: 23,7 tot 54,3;  $p < 0,0001$ ). Het geometrisch gemiddelde van  $C_{24h}$  was 288 ng/ml bij niet-rokers en 34,8 ng/ml bij rokers met een gemiddelde ratio van 12,1 % (95 % BI: 4,82 tot 30,2;  $p = 0,0001$ ).

In de cruciale fase III NSCLC-studie, bereikten huidige rokers de erlotinib 'steady state' laagste plasmaconcentratie van 0,65 µg/ml (n=16) die ongeveer tweemaal minder was dan bij voormalige rokers of patiënten die nooit eerder hadden gerookt (1,28µg/ml, n=108). Dit effect ging samen met een toename van 24% van schijnbare erlotinib plasmaklaring. In een fase I dosisescalatie studie bij NSCLC patiënten die rookten, duiden de farmacokinetische analyses bij 'steady state' op een dosisproportionele toename van erlotinib blootstelling wanneer de Tarceva dosis werd verhoogd van 150 mg tot de maximaal getolereerde dosis van 300 mg. De 'steady state' laagste plasmaconcentratie bij een 300 mg dosering bij huidige rokers in deze studie was 1,22 µg/ml (n=17).

Gebaseerd op de resultaten van deze farmacokinetische studies, dient huidige rokers geadviseerd te worden om te stoppen met roken gedurende het gebruik van Tarceva, omdat anders de plasmaconcentraties verlaagd kunnen zijn.

Gebaseerd op de populatie farmacokinetische analyse, verhoogt de aanwezigheid van een opiaat de beschikbaarheid met ongeveer 11 %.

Er was een tweede populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd die erlotinib gegevens omvatte van 204 patiënten met pancreaskanker die erlotinib plus gemcitabine kregen. Deze analyse toonde aan dat co-varianten die invloed hadden op de klaring van erlotinib bij patiënten uit het pancreaskankeronderzoek sterk leken op die die gezien waren in de eerdere monotherapeutische farmacokinetische analyse. Er zijn geen nieuwe invloeden van co-varianten waargenomen. Gelijktijdige toediening van gemcitabine had geen invloed op de plasmaklaring van erlotinib.

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij pediatrie of bejaarde patiënten.

**Verstoorde leverfunctie:** Erlotinib wordt primair geklaard door de lever. Bij patiënten met solide tumoren en met een matig-ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 7-9), was de

geometrisch gemiddelde erlotinib AUC<sub>0-t<sub>n</sub></sub> en C<sub>max</sub> respectievelijk 27000 ng•h/ml en 805 ng/ml, vergeleken met 29300 ng•h/ml en 1090 ng/ml bij patiënten met een adequate leverfunctie, inclusief patiënten met primaire leverkanker of levermetastasen. Ondanks dat de C<sub>max</sub> statistisch significant lager was bij patiënten met een matig-ernstig verminderde leverfunctie, wordt het verschil niet als klinisch relevant gezien. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van ernstige leverdisfunctie op de farmacokinetiek van erlotinib. In een populatie farmacokinetische analyse werden verhoogde serumconcentraties van totaal bilirubine geassocieerd met een lagere snelheid van erlotinibklaring.

*Verstoorde nierfunctie:* Erlotinib en zijn metabolieten worden niet significant door de nieren uitgescheiden aangezien minder dan 9 % van een enkelvoudige dosis uitgescheiden wordt door de urine. In een populatie farmacokinetische analyse werd geen klinisch significant verband waargenomen tussen erlotinibklaring en creatinineklaring, maar er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische doseringseffecten in ten minste één diersoort of studie omvatten effecten op de cornea (atrofie, ulceratie), huid (folliculaire degeneratie en ontsteking, roodheid en alopecia), eierstok (atrofie), lever (levernecrose), nier (renale papillaire necrose en tubulaire dilatatie) en gastro-intestinaal kanaal (vertraagde lediging van de maag en diarree). Rode bloedcel parameters waren verminderd en witte bloedcellen, vooral neutrofielen, waren vermeerderd. Er waren aan de behandeling gerelateerde verhogingen in ALT, AST en bilirubine. Deze bevindingen werden waargenomen bij blootstellingen ver beneden de klinisch relevante blootstellingen.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme heeft erlotinib de potentie om teratogeen te zijn. Gegevens uit reproductie toxicologie testen in ratten en konijnen bij doses in de buurt van de maximaal getolereerde dosis en/of voor de moeder toxische doses toonden reproductie- (embryotoxiciteit in ratten, embryo resorptie en foetotoxiciteit in konijnen) en ontwikkelings- (verminderde groei en overleving in puppen van ratten) toxiciteit aan maar het was niet teratogeen en verstoorde niet de vruchtbaarheid. Deze bevindingen werden waargenomen bij klinisch relevante blootstellingen.

Erlotinib testte negatief in conventionele genotoxiciteitsstudies. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Een milde fototoxische huidreactie werd waargenomen in ratten na UV straling.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natrium zetmeel glycolaat type A  
Natrium laurilsulfaat  
Magnesium stearaat (E470 b)

*Tabletomhulsel:*

Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Hypromellose (E464)

*Grijze drukinkt:*  
Schellak (E904)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Titanium dioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC doordrukstrip met 30 tabletten afgesloten met aluminium folie.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/311/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

19 september 2005

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Tarceva 150 mg

Eén filmomhulde tablet bevat 150 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Wit tot gelige, ronde, biconvexe tabletten met ‘Tarceva 150’ en logo in bruin op één zijde gedrukt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):

Tarceva is als monotherapie geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met stabiele ziekte na 4 cycli van standaard platina-bevattende eerstelijns chemotherapie.

Tarceva is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker na falen van ten minste één voorafgaand chemotherapie regime.

Wanneer Tarceva wordt voorgeschreven, dient men rekening te houden met factoren die geassocieerd zijn met een verlengde overleving.

Er is geen overlevingsvoordeel of ander klinisch relevant effect van de behandeling waargenomen bij patiënten met EGFR negatieve tumoren (zie rubriek 5.1).

#### Pancreaskanker:

Tarceva in combinatie met gemcitabine is geïndiceerd voor behandeling van patiënten met gemetastaseerde pancreaskanker.

Bij het voorschrijven van Tarceva dient men rekening te houden met factoren die gerelateerd zijn aan een verlengde overleving (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Er kon geen overlevingsvoordeel aangetoond worden voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Tarceva dient te geschieden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikanker therapieën.

#### Niet-kleincellige longkanker:

De aanbevolen dagelijkse dosering Tarceva is 150 mg ingenomen ten minste één uur vóór of twee uur na de inname van voedsel.

#### Pancreaskanker:

De aanbevolen dagelijkse dosering Tarceva is 100 mg ingenomen ten minste één uur vóór of twee uur na de inname van voedsel, in combinatie met gemcitabine (zie de samenvatting van de productkenmerken van gemcitabine voor de indicatie pancreaskanker).

Bij patiënten die geen huiduitslag ontwikkelen binnen de eerste 4-8 weken van de behandeling, dient verdere behandeling met Tarceva opnieuw te worden bepaald (zie sectie 5.1).

Wanneer dosisaanpassing noodzakelijk is, moet deze verminderd worden in stappen van 50 mg (zie rubriek 4.4).

Tarceva is verkrijgbaar in sterkten van 25 mg, 100 mg en 150 mg.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 substraten en modulators kunnen een dosisaanpassing vereisen (zie rubriek 4.5).

Verminderde leverfunctie: Erlotinib wordt uitgescheiden via metabolisme in de lever en via galexcretie. Ondanks dat de blootstelling aan erlotinib gelijk was bij patiënten met een matig-ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 7-9), in vergelijking met patiënten met een adequate leverfunctie, is voorzichtigheid geboden wanneer Tarceva wordt toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie. Dosisvermindering of onderbreken van Tarceva dient te worden overwogen als ernstige bijwerkingen optreden. De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstig verstoorde leverfunctie (AST/SGOT en ALT/SGPT > 5 x ULN). Het gebruik van Tarceva bij patiënten met ernstig verstoorde leverfunctie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie: De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met verminderde nierfunctie (serum creatinine concentratie >1,5 maal de bovenste limiet voor normaal). Gebaseerd op farmacokinetische gegevens bleek geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een mild of matig-ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Tarceva bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt niet aanbevolen.

Pediatrijsch gebruik: De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar. Het gebruik van Tarceva bij pediatrijsche patiënten wordt niet aanbevolen.

Rokers: Het roken van sigaretten heeft uitgewezen dat de blootstelling aan erlotinib met 50-60% afneemt. De maximaal getolereerde dosis van Tarceva is 300 mg bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die sigaretten roken. De werkzaamheid en langetermijn veiligheid van een dosis die hoger is dan de aanbevolen startdosering, zijn niet vastgesteld bij patiënten die door blijven gaan met het roken van sigaretten (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Huidige rokers dient geadviseerd te worden om te stoppen met roken, omdat de plasmaconcentraties van erlotinib bij rokers in vergelijking tot niet-rokers verlaagd zijn.

### **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige overgevoeligheid voor erlotinib of voor (één van) de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Krachtige inductoren van CYP3A4 kunnen de werkzaamheid van erlotinib verminderen terwijl krachtige remmers van CYP3A4 kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit. Gelijktijdige behandeling met deze soorten middelen dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Huidige rokers dient geadviseerd te worden om te stoppen met roken, omdat de plasmaconcentraties van erlotinib bij rokers in vergelijking tot niet-rokers verlaagd zijn. De mate van verlaging is waarschijnlijk klinisch significant (zie rubriek 4.5).

Gevallen van interstitiële longziekte (ILD-achtige) verschijnselen, waaronder fatale gevallen, zijn soms gemeld bij patiënten die Tarceva kregen voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC), pancreaskanker of andere solide tumoren in gevorderd stadium. In de cruciale studie BR.21 in NSCLC, was de incidentie van ILD-achtige verschijnselen (0,8%) hetzelfde in zowel de placebo als in de Tarceva groepen. In het pancreaskankeronderzoek in combinatie met gemcitabine, was de

incidentie van ILD-achtige verschijnselen 2,5% in de Tarceva plus gemcitabine groep versus 0,4% in de met placebo plus gemcitabine behandelde groep. De totale incidentie bij met Tarceva behandelde patiënten in alle studies (inclusief ongecontroleerde studies en studies met gelijktijdige chemotherapie) is ongeveer 0,6% in vergelijking met 0,2% bij patiënten op placebo. Gerapporteerde diagnoses bij patiënten bij wie vermoed werd dat ze ILD-achtige verschijnselen hadden omvatten pneumonitis, interstitiële pneumonie, pneumonitis door bestraling, overgevoeligheds pneumonitis, interstitiële longziekte, obliteratieve bronchiolitis, pulmonale fibrose, acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), alveolitis en longinfiltratie. Symptomen begonnen enkele dagen tot enkele maanden na de start met Tarceva therapie. Gelijktijdig voorkomende of bijdragende factoren zoals gelijktijdige of voorafgaande chemotherapie, voorafgaande radiotherapie, reeds bestaande parenchymale longziekte, gemetastaseerde longziekte of pulmonale infecties kwamen frequent voor.

Bij patiënten die acuut nieuwe en/of progressieve niet te verklaren pulmonale symptomen zoals dyspneu, hoest en koorts ontwikkelen, dient de Tarceva therapie onderbroken te worden terwijl de diagnostische evaluatie plaatsvindt. Patiënten die gelijktijdig met erlotinib en gemcitabine worden behandeld dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op de mogelijkheid ILD-achtige toxiciteit te ontwikkelen. Indien ILD wordt gediagnosticeerd moet Tarceva gestaakt worden en indien nodig een geschikte behandeling gestart worden (zie rubriek 4.8).

Diarree kwam voor bij ongeveer 50% van de patiënten op Tarceva en matige tot ernstige diarree moet behandeld worden met bijv. loperamide. In sommige gevallen kan een dosisvermindering noodzakelijk zijn. Tijdens de klinische studies zijn de doseringen verlaagd in stappen van 50 mg. Dosisverlagingen met stappen van 25 mg zijn niet onderzocht. In geval van ernstige of aanhoudende diarree, misselijkheid, anorexie of braken geassocieerd met uitdroging, dient Tarceva therapie onderbroken te worden en dienen er geschikte maatregelen genomen te worden om de uitdroging te behandelen (zie rubriek 4.8). Zelden zijn hypokaliëmie en nierfalen (waaronder met fataal verloop) gemeld. Sommige gevallen waren secundair aan ernstige dehydratie, als gevolg van diarree, braken en/of anorexia, terwijl ander emogelijk veroorzaakt werden door gelijktijdig toegediende chemotherapie. Bij gevallen van meer ernstige of aanhoudende diarree, of bij gevallen die leiden tot dehydratie, met name bij patiëntengroepen met verzwarende risicofactoren (co-medicatie, bijkomende symptomen of ziekteverschijnselen of andere predisponerende omstandigheden waaronder hoge leeftijd) dient Tarceva therapie onderbroken te worden en dienen er geschikte maatregelen genomen te worden om de patiënten intensief intraveneus te hydrateren. Tevens dienen de nierfunctie en plasma-elektrolyten, waaronder kalium, te worden gecontroleerd bij patiënten met kans op dehydratie.

Zelden is leverfalen (waaronder gevallen met fataal verloop) gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Factoren die van invloed zijn, zijn al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie. Het periodiek testen van de leverfunctie dient daarom bij deze patiënten in overweging genomen te worden. Toediening van Tarceva moet worden onderbroken als er ernstige veranderingen in de leverfuncties optreden (zie rubriek 4.8). Het wordt niet aanbevolen om Tarceva te gebruiken bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie.

In sommige gevallen is waargenomen dat patiënten die Tarceva krijgen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van gastro-intestinale perforatie. Patiënten hebben een verhoogd risico bij gelijktijdig gebruik van anti-angiogenese middelen, corticosteroiden, NSAID's, en/of op taxanen gebaseerde chemotherapie, of bij een voorgeschiedenis van maagzweren of divertikelaandoeningen. Tarceva dient blijvend te worden gestaakt bij patiënten die een gastro-intestinale perforatie ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

Blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidafwijkingen zijn gemeld, waaronder zeer zeldzame gevallen suggestief voor Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse die in sommige gevallen fataal waren (zie rubriek 4.8). Behandeling met Tarceva dient onderbroken of gestaakt te worden als de patiënt ernstige blaasjes, blaarvorming of schilferen van de huid ontwikkelt.

Er zijn zeer zeldzame gevallen van corneale perforatie of ulceratie gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Andere oogandoeningen, waaronder afwijkende wimpergroei, keratoconjunctivitis sicca of keratitis, werden gezien bij behandeling met Tarceva en zijn ook risicofactoren voor het ontstaan van

corneale perforatie/ulceratie. De behandeling met Tarceva dient onderbroken of gestaakt te worden wanneer patiënten acuut optredende/verergerende oogaandoeningen zoals oogpijn vertonen (zie rubriek 4.8).

De tabletten bevatten lactose en dienen niet toegediend te worden aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Erlotinib wordt gekenmerkt door een afname in de oplosbaarheid bij een pH hoger dan 5. Geneesmiddelen die de pH in het bovenste gedeelte van het maag-darmstelsel veranderen, zoals protonpompremmers, H<sub>2</sub>-antagonisten en antacida, kunnen de oplosbaarheid van erlotinib wijzigen en daardoor ook de biologische beschikbaarheid. Het verhogen van de dosering Tarceva bij gelijktijdige toediening met deze middelen zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet kunnen compenseren. Combinatie van erlotinib met protonpompremmers dient te worden vermeden. De gevolgen van gelijktijdige toediening van erlotinib met H<sub>2</sub>-antagonisten en antacida zijn onbekend, maar verminderde biologische beschikbaarheid is waarschijnlijk. Gelijktijdige toediening van deze combinaties dient daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als het gebruik van antacida als noodzakelijk wordt gezien tijdens de behandeling met Tarceva, dienen deze minstens 4 uur vóór of twee uur na de dagelijkse dosering Tarceva te worden ingenomen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactie-onderzoek is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Erlotinib is een krachtige remmer van CYP1A1 en een matige remmer van CYP3A4 en CYP2C8, evenals een sterke remmer van glucuronidering door UGT1A1 *in vitro*.

De fysiologische relevantie van de sterke remming van CYP1A1 is onbekend vanwege de zeer beperkte expressie van CYP1A1 in humane weefsels.

Bij gelijktijdige toediening van erlotinib met ciprofloxacine, een milde CYP1A2-remmer, nam de erlotinib blootstelling [AUC] met 39% significant toe, terwijl geen statistisch significante verandering in C<sub>max</sub> werd gevonden. Op dezelfde manier steeg de blootstelling aan de actieve metaboliet met ongeveer 60% en 48% respectievelijk voor de AUC en de C<sub>max</sub>. De klinische relevantie van deze stijging is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden als ciprofloxacine of krachtige CYP1A2-remmers (bijvoorbeeld fluvoxamine) gecombineerd worden met erlotinib. Als bijwerkingen optreden die gerelateerd zijn aan erlotinib, kan de erlotinib dosering verlaagd worden.

Voorbehandeling of gelijktijdige toediening met Tarceva resulteerde niet in een wijziging van de klaring van de prototypische CYP3A4 substraten, midazolam en erythromycine, maar bleek wel de orale biologische beschikbaarheid van midazolam met meer dan 24% te verlagen. In een andere klinische studie werd aangetoond dat erlotinib de farmacokinetiek van het gelijktijdig toegediende CYP3A4/2C8 substraat paclitaxel niet beïnvloedde. Significante interacties met de klaring van andere CYP3A4 substraten zijn daarom onwaarschijnlijk.

De remming van glucuronidering kan interacties met geneesmiddelen veroorzaken welke substraten van UGT1A1 zijn en die uitsluitend via deze weg geklaard worden. Patiënten met lage expressieniveaus van UGT1A1 of genetische glucuronideringsstoornissen (bijv. syndroom van Gilbert) kunnen verhoogde serumspiegels van bilirubine hebben en moeten met voorzichtigheid behandeld worden.

Erlotinib wordt bij mensen in de lever gemetaboliseerd door levercytochromen, voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2. Extrahepatisch metabolisme door CYP3A4 in de darmen, CYP1A1 in de longen en CYP1B1 in tumorweefsel kan mogelijk ook bijdragen aan de metabole klaring van erlotinib. Mogelijke interacties kunnen voorkomen met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen of die remmers of inductoren zijn van deze enzymen.

Krachtige remmers van CYP3A4 activiteit verminderen erlotinib metabolisme en verhogen erlotinib plasmaconcentraties. In een klinische studie resulteerde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met

ketoconazol (200 mg oraal tweemaal daags gedurende 5 dagen), een krachtige CYP3A4 remmer, in een verhoging van de erlotinib blootstelling (86 % van AUC en 69 % van  $C_{max}$ ). Daarom dient voorzichtigheid in acht genomen te worden indien erlotinib gecombineerd wordt met een krachtige CYP3A4 remmer, bijv. azol antischimmel middelen (d.w.z. ketoconazol, itraconazol, voriconazol), proteaseremmers, erytromycine of claritromycine. Indien nodig dient de dosis erlotinib verminderd te worden vooral wanneer toxiciteit wordt waargenomen.

Krachtige inductoren van CYP3A4 activiteit verhogen het erlotinib metabolisme en verminderen significant de erlotinib plasmaconcentraties. In een klinische studie resulteerde het gelijktijdige gebruik van erlotinib en rifampicine (600 mg oraal eenmaal per dag gedurende 7 dagen) een krachtige CYP3A4 inductor in een 69% vermindering van de mediane erlotinib AUC. Gelijktijdige toediening van rifampicine met een enkelvoudige dosis van 450 mg Tarceva, resulteerde in een gemiddelde blootstelling aan erlotinib (AUC) van 57,5% van de blootstelling na een enkelvoudige dosis van 150 mg Tarceva zonder behandeling met rifampicine. Gelijktijdige toediening van Tarceva met CYP3A4 inductoren dient daarom te worden vermeden. Voor patiënten die een gelijktijdige behandeling met Tarceva en een krachtige CYP3A4 inductor, zoals rifampicine, nodig hebben, zal een verhoging van de dosering tot 300 mg overwogen moeten worden, waarbij de veiligheid (inclusief nier- en leverfuncties en serumelektrolyten) nauwkeurig in de gaten wordt gehouden. Indien deze dosering meer dan twee weken goed wordt verdragen, zou een verdere verhoging tot 450 mg overwogen kunnen worden met nauwkeurige monitoring. Verminderde blootstelling kan ook voorkomen met andere inductoren bijv. fenytoïne, carbamazepine, barbituraten of sint janskruid (*hypericum perforatum*). Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer deze geneesmiddelen gecombineerd worden met erlotinib. Indien mogelijk dienen alternatieve behandelingen zonder CYP3A4 inducerende activiteit overwogen te worden.

Verhogingen van de Internationaal genormaliseerde ratio (INR) en gevallen van bloedingen waaronder gastro-intestinale bloedingen zijn in klinische studies gemeld, waarvan sommige geassocieerd werden met gelijktijdige toediening van warfarine (zie rubriek 4.8) en sommige geassocieerd werden met gelijktijdige toediening van NSAIDs. Patiënten die warfarine gebruiken of andere van coumarine afgeleide antistollingsmiddelen dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in prothrombine tijd of INR.

Uit de resultaten van een farmacokinetisch interactie-onderzoek bleek een significante 2,8-, 1,5- en 9-voudige reductie van respectievelijk de  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  en plasmaconcentratie na 24 uur, na toediening van Tarceva bij rokers in vergelijking tot niet-rokers (zie rubriek 5.2). Derhalve dienen patiënten die nog steeds roken te worden aangemoedigd om zo vroeg mogelijk voor start van de behandeling met Tarceva te stoppen met roken, daar de plasmaconcentraties van erlotinib anders verlaagd kunnen zijn. Het klinische effect van de verlaagde blootstelling is niet formeel onderzocht, maar is waarschijnlijk klinisch significant.

Erlotinib is een substraat van het P-glycoproteïne transportsysteem voor geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van remmers van Pgp, bijv. ciclosporine en verapamil, kan leiden tot een verandering in de distributie en/of een verandering in de eliminatie van erlotinib. De gevolgen van deze interactie voor bijv. toxiciteit van het CZS zijn nog niet vastgesteld. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen in deze situatie.

Erlotinib wordt gekenmerkt door een afname in de oplosbaarheid bij een pH hoger dan 5. Geneesmiddelen die de pH veranderen van het bovenste gedeelte van het maagdarmsstelsel, kunnen de oplosbaarheid van erlotinib en daardoor ook de biologische beschikbaarheid veranderen. Gelijktijdige toediening van erlotinib met omeprazol, een protonpompremmer, verminderde de erlotinib blootstelling [AUC] en de maximumconcentratie [ $C_{max}$ ] met respectievelijk 46% en 61%. Er was geen verandering in  $T_{max}$  of halfwaardetijd. Gelijktijdige toediening van Tarceva met 300 mg ranitidine, een H<sub>2</sub>-receptor antagonist, verminderde de blootstelling aan erlotinib [AUC] en de maximum concentraties [ $C_{max}$ ] met respectievelijk 33% en 54%. Het verhogen van de dosering Tarceva bij gelijktijdige toediening met dit soort middelen zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet kunnen compenseren. Wanneer Tarceva echter gespreid werd gedoseerd, twee uur voor of 10 uur na ranitidine 150 mg tweemaal daags, daalden de erlotinib blootstelling [AUC] en de maximale

concentraties [ $C_{\max}$ ] slechts met respectievelijk 15% en 17%. Het effect van antacida op de absorptie van erlotinib is niet onderzocht, maar de absorptie zou verminderd kunnen zijn, wat lagere plasmaspiegels kan veroorzaken. Samengevat: de combinatie van erlotinib met protonpompremmers dient te worden vermeden. Als het gebruik van antacida als noodzakelijk wordt gezien tijdens de behandeling met Tarceva, dienen deze minstens 4 uur vóór of twee uur na de dagelijkse dosering Tarceva te worden ingenomen. Als het gebruik van ranitidine wordt overwogen, dient dit gespreid te geschieden, d.w.z. dat Tarceva minstens twee uur voor of 10 uur na de ranitidine toediening wordt gegeven.

In een Fase Ib onderzoek was geen sprake van significante effecten van gemcitabine op de farmacokinetiek van erlotinib. Evenmin waren er significante effecten van erlotinib op de farmacokinetiek van gemcitabine.

Erlotinib verhoogt platinaconcentraties. In een klinische studie leidde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met carboplatine en paclitaxel tot een toename van de totale platina  $AUC_{0-48}$  met 10,6%. Ondanks de statistische significantie wordt de omvang van dit verschil niet als klinisch relevant gezien. In de klinische praktijk kunnen er andere co-factoren zijn die leiden tot een verhoogde blootstelling aan carboplatine, zoals een verminderde nierfunctie. Er waren geen significante effecten van carboplatine of paclitaxel op de farmacokinetiek van erlotinib.

Capecitabine kan de erlotinib-concentraties verhogen. Als erlotinib in combinatie met capecitabine wordt gegeven, is er een statistisch significante toename in de AUC van erlotinib en een grenswaarde stijging in  $C_{\max}$  vergeleken met waarden die gezien werden in een andere studie waarbij alleen erlotinib werd toegediend. Er waren geen significante effecten van erlotinib op de farmacokinetiek van capecitabine.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen studies met erlotinib uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is enige reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet geadviseerd worden zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met Tarceva. Effectieve anticonceptie moet gebruikt worden tijdens en tot ten minste 2 weken na de behandeling. Behandeling bij een zwangere vrouw moet slechts voortgezet worden indien het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus.

Het is niet bekend of erlotinib wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Vanwege de mogelijke schade voor het kind dient moeders geadviseerd te worden om geen borstvoeding te geven terwijl ze Tarceva krijgen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Erlotinib is echter niet in verband gebracht met verstoring van de geestelijke bekwaamheid.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Niet-kleincellige longkanker (Tarceva toegediend als monotherapie):

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (BR.21; Tarceva toegediend als tweedelijns behandeling), waren uitslag (75%) en diarree (54%) de meest vaak gemelde bijwerkingen. De meeste meldingen hadden graad 1 / 2 ernst en waren zonder interventie onder controle te krijgen. Graad 3 / 4 uitslag en diarree kwamen voor bij respectievelijk 9% en 6% van de met Tarceva behandelde patiënten en beide bijwerkingen resulteerden in 1% van de gevallen met het stoppen van de studie. Dosisvermindering voor respectievelijk uitslag en diarree was nodig in 6% en 1% van de patiënten. In de studie BR.21 was de mediane tijd tot begin van de uitslag 8 dagen en de mediane tijd tot begin van de diarree was 12 dagen.

In het algemeen manifesteert huiduitslag zich als een milde of matig-ernstige erythemateuze en papulopustulaire uitslag, die kan optreden, of verergeren op plaatsen die zijn blootgesteld aan de zon. Voor patiënten die worden blootgesteld aan de zon, kan het raadzaam zijn om beschermende kleding te dragen en/of zonnebrandcrème (bijvoorbeeld mineralen-bevattende) te gebruiken.

Bijwerkingen die frequenter voorkwamen ( $\geq 3\%$ ) bij met Tarceva behandelde patiënten dan in de placebogroep in de cruciale studie BR.21 en bij ten minste 10% van de patiënten in de Tarceva groep worden gerangschikt volgens de National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) graad in Tabel 1.

Tabel 1: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in studie BR.21

NCI-CTC Graad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
<b>MedDRA Term</b>	%	%	%	%	%	%
Totaal aantal patiënten met enige bijwerking	99	40	22	96	36	22
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Infectie	24	4	0	15	2	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Oogaandoeningen</i>						
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Dyspneu	41	17	11	35	15	11
Hoest	33	4	0	29	2	0
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>						
Diarree**	54	6	<1	18	<1	0
Misselijkheid	33	3	0	24	2	0
Braken	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Buikpijn	11	2	<1	7	1	<1
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Uitslag***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Droge huid	12	0	0	4	0	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Vermoeidheid	52	14	4	45	16	4

\* Ernstige infecties, al dan niet met neutropenie, omvatten pneumonie, sepsis en cellulitis.

\*\* Kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen.

\*\*\* Uitslag omvat acneïforme dermatitis.

In een ander dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase III onderzoek BO18192 (SATURN) werd Tarceva toegediend als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie. De SATURN studie werd uitgevoerd bij 889 patiënten met gevorderde, terugkerende of gemetastaseerde

NSCLC na eerstelijns standaard op platinum gebaseerde chemotherapie; er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die behandeld werden met Tarceva in studie BO18192 waren uitslag en diarree (respectievelijk 49% en 20% voor elke graad). De meeste waren graad 1/2 in ernst en te behandelen zonder interventie. Graad 3 uitslag en diarree kwam voor bij respectievelijk 6% en 2% van de patiënten. Er werd geen graad 4 uitslag of diarree gezien. Uitslag en diarree resulteerden bij respectievelijk 1% en <1% van de patiënten tot staken van de behandeling met Tarceva. Aanpassen van de dosering (onderbreken of verlagen) als gevolg van uitslag en diarree was nodig in respectievelijk 8,3% en 3% van de patiënten.

Pancreaskanker (Tarceva toegediend in combinatie met gemcitabine):

De meest voorkomende bijwerkingen in het registratie-onderzoek PA.3 bij patiënten met pancreaskanker die 100 mg Tarceva ontvingen in combinatie met gemcitabine waren vermoeidheid, huiduitslag en diarree. In de arm met Tarceva en gemcitabine werden graad 3/4 huiduitslag en diarree gemeld bij 5% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste verschijnselen van huiduitslag en diarree was respectievelijk 10 dagen en 15 dagen. Zowel huiduitslag als diarree resulteerde in reductie van de dosering bij 2% van de patiënten en in staking van het onderzoek bij 1% van de patiënten die Tarceva plus gemcitabine ontvingen.

Bijwerkingen die vaker voorkwamen ( $\geq 3\%$ ) bij met Tarceva 100 mg plus gemcitabine behandelde patiënten dan bij de met placebo plus gemcitabine behandelde groep in het registratie-onderzoek PA.3, en bij ten minste 10% van de patiënten in de groep die behandeld werd met Tarceva 100 mg plus gemcitabine, zijn samengevat volgens de indeling van het National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) in Tabel 2.

Tabel 2: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in onderzoek PA.3 (100 mg cohort)

NCI-CTC Graad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
<b>MedDRA Term</b>	%	%	%	%	%	%
Totaal aantal patiënten met enige bijwerking	99	48	22	97	48	16
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Infectie*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Gewichtsafname	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychische stoornissen</i>						
Depressie	19	2	0	14	<1	0
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>						
Hoofdpijn	15	<1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Hoest	16	0	0	11	0	0

NCI-CTC Graad	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
MedDRA Term	%	%	%	%	%	%
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree**	48	5	1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulentie	13	0	0	9	<1	0
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Uitslag***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Vermoeidheid	73	14	2	70	13	2
Rigor	12	0	0	9	0	0

\*Ernstige infecties, al dan niet met neutropenie, omvatten pneumonie, sepsis en cellulitis.

\*\* Kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen.

\*\*\* Uitslag omvat acneïforme dermatitis.

#### Andere waarnemingen:

Veiligheidsevaluatie van Tarceva is gebaseerd op gegevens van meer dan 1200 patiënten behandeld met ten minste één 150 mg dosis Tarceva monotherapie en meer dan 300 patiënten die Tarceva 100 of 150 mg in combinatie met gemcitabine ontvingen.

De volgende termen worden gebruikt om de ongewenste effecten te rangschikken per frequentie: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000) inclusief geïsoleerde gevallen.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die Tarceva kregen als monotherapie, en die Tarceva kregen in combinatie met chemotherapie. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn weergegeven in Tabel 1 en 2, bijwerkingen in andere frequentiecategorieën zijn hieronder samengevat.

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen:*

*Vaak:* Gastro-intestinale bloedingen. In klinische studies zijn sommige gevallen geassocieerd met gelijktijdige toediening van warfarine (zie rubriek 4.5) en sommige gevallen met gelijktijdige NSAID toediening.

*Soms:* Gastro-intestinale perforaties.

#### *Huid en onderhuidaandoeningen:*

*Vaak:* Alopecia.

*Vaak (in PA 3):* Droge huid.

*Vaak:* Paronychia

*Soms:* Hirsutisme, veranderingen in wenkbrauw en broze en loszittende nagels

*Soms:* Milde huidreacties zoals hyperpigmentatie.

*Zeer zelden:* Gevallen die kunnen duiden op Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse, die in sommige gevallen fataal waren.

#### *Lever- en galaandoeningen:*

*Zeer vaak (in PA.3)*

*Vaak (in BR 21):* Afwijkingen van de testuitslagen van de leverfunctie (waaronder verhoogde alanine aminotransferase [ALT], aspartaat aminotransferase [AST], bilirubine).

Deze gevallen waren voornamelijk mild of matig ernstig, van voorbijgaande aard of geassocieerd met levermetastasen.

*Zelden:* Zelden is leverfalen (waaronder met fataal verloop) gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Factoren die van invloed zijn, zijn al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie (zie rubriek 4.4).

*Oogaandoeningen:*

*Vaak:* Keratitis.

*Vaak:* Conjunctivitis in studie PA.3.

*Soms:* Veranderingen in wimper (inclusief naar binnen groeiende wimpers, overmatige groei en verdikking van de wimpers)

*Zeer zelden:* Corneale ulceraties en perforaties.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

*Vaak:* Epistaxis.

*Soms:* Ernstige interstitiële longziekte (ILD), waaronder fatale gevallen, bij patiënten die Tarceva kregen voor de behandeling van NSCLC of andere gevorderde solide tumoren (zie rubriek 4.4).

## 4.9 Overdosering

Enkelvoudige orale doses van erlotinib tot 1000 mg bij gezonde personen en tot 1600 mg bij kankerpatiënten werden verdragen. Herhaalde tweemaal daagse doseringen van 200 mg bij gezonde personen werden slecht verdragen na slechts een paar dagen van toedienen. Gebaseerd op de gegevens van deze studies kunnen ernstige bijwerkingen zoals diarree, uitslag en mogelijk verhoogde activiteit van leveraminotransferasen voorkomen boven de aanbevolen dosering. Bij vermoedens van overdosering dient Tarceva gestaakt te worden en symptomatische behandeling dient gestart te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, ATC-code: L01XE03

Erlotinib is een epidermale groeifactor receptor/humane epidermale groeifactor receptor type I (EGFR, ook bekend als HER1) tyrosine kinase remmer. Erlotinib is een krachtige remmer van de intracellulaire fosforylering van EGFR. EGFR komt op het celoppervlak van normale en kankercellen tot expressie. In niet klinische modellen resulteert de remming van EGFR fosfotyrosine in celstasis en/of celdood.

Niet-kleincellige longkanker (Tarceva toegediend als monotherapie):

Onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie:

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie voor NSCLC werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (BO18192, SATURN). Deze studie werd uitgevoerd bij 889 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker zonder progressie na 4 cycli van op platinum gebaseerde chemotherapie-douplet. Patiënten waren 1:1 gerandomiseerd naar Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaal daags tot progressie van de ziekte. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bij alle patiënten en bij patiënten met een EGFR IHC-positieve tumor. De demografische en ziektekenmerken bij aanvang van de studie waren goed verdeeld over de twee behandelarmen. Patiënten met ECOG PS>1, significante hepatische of renale co-morbiditeiten waren niet geïncludeerd in de studie.

*- ITT-populatie resultaten:*

De primaire PFS-analyse van alle patiënten (n=889) liet een PFS hazard ratio (HR) zien van 0,71 (95% BI, 0,62 tot 0,82; p<0,0001) voor de Tarcevagroep vergeleken met de placebogroep. De gemiddelde PFS was 22,4 weken in de Tarcevagroep vergeleken met 16,0 weken in de placebogroep. PFS-resultaten werden bevestigd middels een onafhankelijke beoordeling van de scans. Uit de gegevens over kwaliteit van leven bleek niet dat erlotinib een nadelig effect had vergeleken met placebo.

Een PFS HR van 0,69 (95% BI, 0,58 tot 0,82; p < 0,0001) werd waargenomen in de coprimaire patiëntenpopulatie met EGFR IHC-positieve tumoren (n=621). De gemiddelde PFS was 22,8 weken in de Tarcevagroep (bereik 0,1 tot 78,9 weken) vergeleken met 16,2 weken in de placebogroep (bereik 0,1 tot 88,1 weken). Het progressievrije overlevingspercentage na 6 maanden was 27% en 16% voor respectievelijk Tarceva en placebo.

Voor wat betreft het secundaire eindpunt van totale overleving, was de HR 0,81 (95% BI, 0,70 tot 0,95; p=0,0088). De mediane totale overleving was 12,0 maanden in de Tarcevagroep vs. 11,0 maanden in de placebogroep.

Patiënten met EGFR-geactiveerde mutaties hadden het grootste voordeel (n=49, PFS HR=0,10, 95% BI, 0,04 tot 0,25; p<0,0001). Bij patiënten met EGFR wild type tumoren (n=388) was de PFS HR 0,78 (95% BI, 0,63 tot 0,96; p=0,0185) en de totale overlevings HR was 0,77 (95% BI, 0,61 tot 0,97; p=0,0243).

*- Patiënten met Stabiele ziekte na chemotherapie:*

Patiënten met stabiele ziekte (SD) (n=487) hadden een PFS HR van 0,68 (95% BI, 0,56 tot 0,83; p<0,0001; mediaan 12,1 weken in de Tarcevagroep en 11,3 in de placebogroep) en een totale overlevings HR van 0,72 (95% BI, 0,59 tot 0,89; p=0,0019; mediaan 11,9 maanden in de Tarcevagroep en 9,6 maanden in de placebogroep).

Het effect op de totale overleving werd onderzocht tussen verschillende subgroepen van patiënten met SD die Tarceva kregen. Dit liet geen grote kwalitatieve verschillen zien tussen patiënten met plaveiselcelcarcinoom (HR 0,67, 95% BI, 0,48-0,92) en niet-plaveiselcelcarcinoom (HR 0,76, 95% BI, 0,59-1,00) en tussen patiënten met EGFR geactiveerde mutaties (HR 0,48, 95% BI, 0,14-1,62) en zonder EGFR-geactiveerde mutaties (HR 0,65, 95% BI, 0,48-0,87). Behandeling na falen van minstens één voorafgaand chemotherapie regime:

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als tweede-/derdelijns behandeling werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie (BR.21) bij 731 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na falen van ten minste één chemotherapie regime. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd om Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaal per dag te krijgen. Studie eindpunten waren totale overleving, progressie-vrije overleving (PFS), mate van respons, duur van de respons, tijd tot verergering van longkanker gerelateerde symptomen (hoest, dyspneu en pijn) en veiligheid. Het primaire eindpunt was overleving.

Demografische karakteristieken waren goed gebalanceerd tussen de twee behandelingsgroepen. Ongeveer tweederde van de patiënten waren mannen en ongeveer eenderde had bij aanvang een ECOG performance status (PS) van 2 en 9% had bij aanvang een ECOG PS van 3. Respectievelijk 93% en 92% van alle patiënten in de Tarceva en placebo groepen hadden een voorafgaande platinum bevattende regime en respectievelijk 36% en 37% van alle patiënten hadden een voorafgaande taxaan therapie ontvangen.

De gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor sterfte in de Tarceva groep ten opzichte van de placebogroep was 0,73 (95% BI, 0,60 tot 0,87) (p=0,001). Het percentage patiënten dat in leven was na 12 maanden was respectievelijk 31,2% en 21,5% voor de Tarceva en de placebogroepen.

De mediane totale overleving verbeterde met 42,5% en was 6,7 maanden in de Tarceva groep (95% BI, 5,5 tot 7,8 maanden) in vergelijking met 4,7 maanden in de placebogroep (95% BI, 4,1 tot 6,3 maanden).

Het effect op totale overleving is in verschillende patiënten subgroepen onderzocht. Het effect van Tarceva op totale overleving was gelijk bij patiënten met bij aanvang een performance status (ECOG) van 2-3 (HR = 0,77; BI 0,6-1,0) of 0-1 (HR = 0,73; BI 0,6-0,9), mannelijke (HR = 0,76; BI 0,6-0,9) of vrouwelijke patiënten (HR = 0,80; BI 0,6-1,1), patiënten < 65 jaar (HR = 0,75; BI 0,6-0,9) of oudere patiënten (HR = 0,79; BI 0,6-1,0), patiënten met één eerder regime (HR = 0,76; BI 0,6-1,0) of meer dan één voorafgaand regime (HR = 0,75; BI 0,6-1,0), Kaukasische (HR = 0,79; BI 0,6-1,0) of Aziatische patiënten (HR = 0,61; BI 0,4-1,0), patiënten met adenocarcinoom (HR = 0,71; BI 0,6-0,9) of plaveiselcelcarcinoom (HR = 0,67; BI 0,5-0,9), maar niet bij patiënten met andere histologieën (HR 1,04; BI 0,7-1,5), patiënten met stadium IV ziekte bij diagnose (HR = 0,92; BI 0,7-1,2) of < stadium IV ziekte bij diagnose (HR = 0,65; BI 0,5-0,8). Patiënten die nooit gerookt hebben, hadden een veel groter voordeel van erlotinib (overleving HR = 0,42; BI 0,28-0,64) in vergelijking met huidige of ex-rokers (HR = 0,87; BI 0,71-1,05).

Bij de 45% patiënten met een bekende EGFR-expressie status, bedroeg de hazard ratio 0,68 (BI 0,49-0,94) voor de patiënten met EGFR-positieve tumoren en 0,93 (BI 0,63-1,36) voor de patiënten met EGFR-negatieve tumoren (vastgesteld door IHC met EGFR pharmDx kit en gedefinieerd als EGFR-negatief wanneer minder dan 10% van de tumorcellen aankleuren). Bij de overige 55% patiënten met onbekende EGFR-expressie status bedroeg de hazard ratio 0,77 (BI 0,61-0,98).

De mediane PFS bedroeg 9,7 weken voor de Tarceva groep (95% BI, 8,4 tot 12,4 weken) in vergelijking met 8,0 weken voor de placebogroep (95% BI, 7,9 tot 8,1 weken).

De objectieve mate van respons d.m.v. RECIST voor de Tarceva groep bedroeg 8,9% (95 % BI, 6,4 tot 12,0). De eerste 330 patiënten waren centraal beoordeeld (mate van respons 6,2%); 401 patiënten waren door de onderzoeker beoordeeld (mate van respons 11,2%).

De mediane duur van respons was 34,3 weken, variërend van 9,7 tot 57,6+ weken. Het deel van de patiënten met complete respons, gedeeltelijke respons of stabiele ziekte, bedroeg respectievelijk 44,0% en 27,5% voor de Tarceva en de placebogroep (p = 0,004).

Een overlevingsvoordeel van Tarceva werd ook gezien bij patiënten die geen objectieve tumorrespons (d.m.v. RECIST) bereikten. Dit werd bewezen door een hazard ratio voor sterfte van 0,82 (95% BI, 0,68 tot 0,99) onder patiënten voor wie de beste respons stabiele ziekte of progressie-vrije overleving was.

Tarceva resulteerde in symptoom voordelen door significant de tijd tot verergering van hoest, dyspneu en pijn te verlengen ten opzichte van placebo.

#### Pancreaskanker (Tarceva toegediend in combinatie met gemcitabine in studie PA.3):

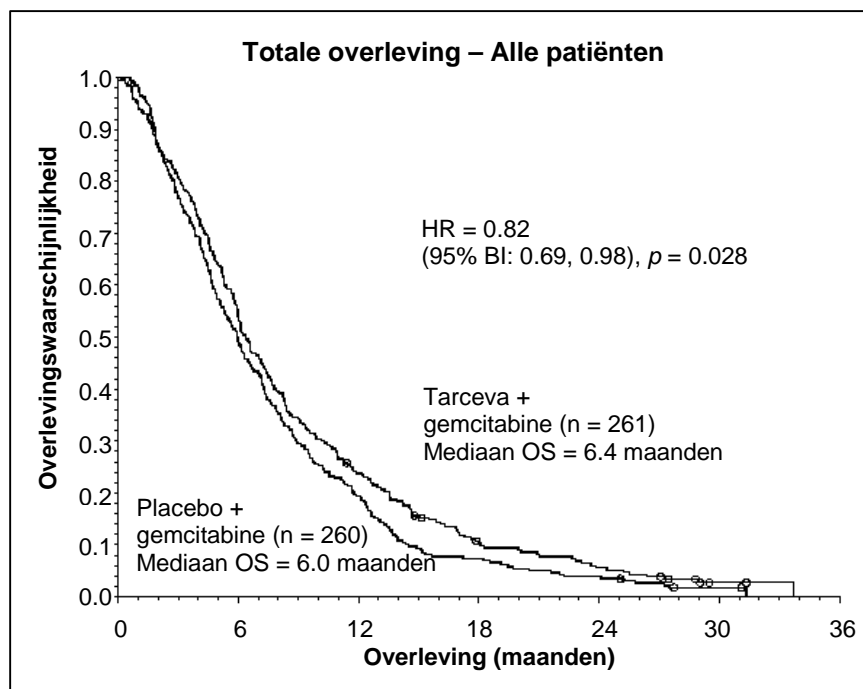
De veiligheid en werkzaamheid van Tarceva in combinatie met gemcitabine als eerstelijnsbehandeling zijn vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderde, inoperabele of gemetastaseerde pancreaskanker. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd om Tarceva of placebo eenmaal daags te krijgen volgens een continu schema met gemcitabine IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, cyclus 1 - dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 en 43 van een 8-weekse cyclus; cyclus 2 en vervolgcuren - dag 1, 8 en 15 van een 4-weekse cyclus [zie de gemcitabine SPC voor goedgekeurde dosering en schema bij pancreaskanker]). Tarceva of placebo werd eenmaal daags oraal ingenomen tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit. De eindpunten van het onderzoek waren totale overleving, mate van respons en progressievrije overleving (PFS). De duur van de respons werd ook onderzocht. Het primaire eindpunt was overleving.

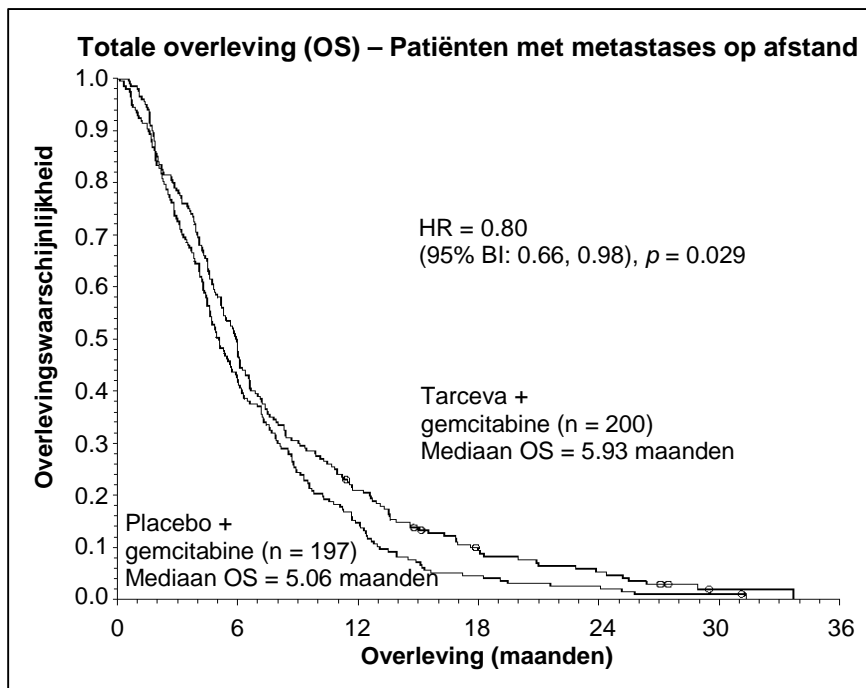
Bij aanvang waren demografische en ziektekenmerken van de patiënten gelijk tussen de twee behandelgroepen, 100 mg Tarceva plus gemcitabine of placebo plus gemcitabine, uitgezonderd van een enigszins groter aandeel vrouwen in de erlotinib/gemcitabine arm in vergelijking met de placebo/gemcitabine arm:

Waarden bij aanvang	Tarceva	Placebo
Vrouwen	51%	44%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 0	31%	32%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 1	51%	51%
ECOG performance status (PS) bij aanvang = 2	17%	17%
Gemetastaseerde ziekte bij aanvang	77%	76%

Overleving was vastgesteld in de “Intent-To-Treat” populatie, op basis van follow-up overlevingsdata. De resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabel (resultaten voor de groep patiënten met gemetastaseerde en lokaal gevorderde ziekte zijn afkomstig uit een oriënterende subgroepanalyse).

Resultaat	Tarceva (maanden)	Placebo (maanden)	$\Delta$ (maanden)	BI of $\Delta$	HR	BI of HR	P-waarde
Totale populatie							
Mediane totale overleving	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Gemiddelde totale overleving	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Gemetastaseerde populatie							
Mediane totale overleving	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Gemiddelde totale overleving	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokaal gevorderde populatie							
Mediane totale overleving	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Gemiddelde totale overleving	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





In een post-hoc analyse blijkt dat patiënten met een gunstige klinische status (lage pijnintensiteit, goede QoL en een goede PS) meer voordeel van Tarceva kunnen ondervinden. Het voordeel komt voornamelijk voort uit de aanwezigheid van een lage pijnintensiteitscore.

In een post-hoc analyse blijkt dat patiënten die huiduitslag ontwikkelden een langere totale overleving hadden vergeleken met patiënten die geen huiduitslag ontwikkelden (mediane OS 7,2 maanden vs 5 maanden, HR: 0,61).

90% van de patiënten die Tarceva ontvingen ontwikkelden huiduitslag binnen de eerste 44 dagen. De mediane tijd tot het ontstaan van huiduitslag was 10 dagen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**Absorptie:** Erlotinib piekplasmaspiegels worden ongeveer 4 uur na de orale toediening bereikt. Een studie bij normale gezonde vrijwilligers leverde een schatting van de absolute biologische beschikbaarheid op van 59%. De blootstelling na een orale dosis kan verhoogd zijn met voedsel.

**Distributie:** Erlotinib heeft een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 232 l en diffundeert in humaan tumorweefsel. In een studie met 4 patiënten (3 met niet-kleincellige longkanker [NSCLC] en 1 met larynx kanker) die 150 mg dagelijkse doses Tarceva kregen vertoonden tumormonsters van chirurgisch verkregen excisies op dag 9 van de behandeling erlotinib concentraties in de tumor van gemiddeld 1,185 ng/g weefsel. Dit kwam overeen met een totaal gemiddelde van 63% (bereik 5-161%) van de bij steady state waargenomen piekplasmaspiegels. De primaire actieve metabolieten waren aanwezig in tumoren in concentraties van gemiddeld 160 ng/g weefsel, dat overeenkwam met een totaal gemiddelde van 113% (bereik 88-130%) van de waargenomen steady state piekplasmaspiegels. Plasma eiwitbinding is ongeveer 95%. Erlotinib bindt aan serumalbumine en alfa-1 zuur glycoproteïne (AAG).

**Metabolisme:** Erlotinib wordt bij mensen in de lever omgezet door levercytochromen, voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2. Extrahepatisch metabolisme door CYP3A4 in de darmen, CYP1A1 in de longen en 1B1 in tumorweefsel dragen mogelijk bij tot de metabole klaring van erlotinib.

Er zijn 3 belangrijke omzettingroutes geïdentificeerd: 1) O-demethylering van één van beide zijketens of beide, gevolgd door oxidatie tot de carboxylzuren; 2) oxidatie van de acetyleen groep gevolgd door hydrolyse tot het arylcarboxylzuur; en 3) aromatische hydroxylering van de fenyl-acetyleen groep. De

primaire metabolieten OSI-420 en OSI-413 van erlotinib geproduceerd door O-demethylering van één van beide zijketens hebben een potentie vergelijkbaar met deze van erlotinib in niet-klinische *in vitro* assays en *in vivo* tumormodellen. Ze zijn aanwezig in het plasma met spiegels die <10% van erlotinib zijn en vertonen een farmacokinetiek vergelijkbaar met deze van erlotinib.

**Eliminatie:** Erlotinib wordt voornamelijk uitgescheiden als metabolieten via de faeces (>90%) waarbij eliminatie via de nieren slechts een klein gedeelte (ongeveer 9%) van een orale dosis voor zijn rekening neemt. Minder dan 2% van de oraal toegediende dosis wordt uitgescheiden als onveranderde stof. Een populatie farmacokinetische analyse bij 591 patiënten die alleen het middel Tarceva kregen vertoonde een gemiddeld schijnbare klaring van 4,47 l/uur met een mediane halfwaardetijd van 36,2 uur. Daarom wordt verwacht dat het punt waarop de steady state plasmaspiegel bereikt wordt na ongeveer 7-8 dagen plaatsvindt.

#### Farmacokinetiek in speciale populaties:

Gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse werd geen klinisch significant verband waargenomen tussen voorspelde schijnbare klaring en de leeftijd van de patiënt, lichaamsgewicht, geslacht en etniciteit. Patiënten factoren die correleerden met de farmacokinetiek van erlotinib waren serum totaal bilirubine, AAG en het huidige rookgedrag. Verhoogde serumconcentraties van totaal bilirubine en AAG concentraties werden geassocieerd met een verminderde erlotinibklaring. De klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk. Rokers hadden echter een toegenomen erlotinibklaring. Dit werd bevestigd in een farmacokinetisch onderzoek onder niet-rokende en huidige sigarettenrokende gezonde vrijwilligers die een enkelvoudige dosering van 150 mg erlotinib ontvingen. Het geometrisch gemiddelde voor  $C_{max}$  was 1056 ng/ml bij niet-rokers en 689 ng/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio voor rokers tot niet-rokers van 65,2 % (95 % BI: 44,3 tot 95,9;  $p = 0,031$ ). Het geometrisch gemiddelde voor de  $AUC_{0-inf}$  was 18726 ng•h/ml bij niet-rokers en 6718 ng•h/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio van 35,9 % (95 % BI: 23,7 tot 54,3;  $p < 0,0001$ ). Het geometrisch gemiddelde van  $C_{24h}$  was 288 ng/ml bij niet-rokers en 34,8 ng/ml bij rokers, met een gemiddelde ratio van 12,1 % (95 % BI: 4,82 tot 30,2;  $p = 0,0001$ ).

In de cruciale fase III NSCLC-studie, bereikten huidige rokers de erlotinib 'steady state' laagste plasmaconcentratie van 0,65 µg/ml (n=16) die ongeveer tweemaal minder was dan bij voormalige rokers of patiënten die nooit eerder hadden gerookt (1,28µg/ml, n=108). Dit effect ging samen met een toename van 24% van schijnbare erlotinib plasmaklaring. In een fase I dosisescalatie studie bij NSCLC patiënten die rookten, duiden de farmacokinetische analyses bij 'steady state' op een dosisproportionele toename van erlotinib blootstelling wanneer de Tarceva dosis werd verhoogd van 150 mg tot de maximaal getolereerde dosis van 300 mg. De 'steady state' laagste plasmaconcentratie bij een 300 mg dosering bij huidige rokers in deze studie was 1,22 µg/ml (n=17).

Gebaseerd op de resultaten van deze farmacokinetische studies, dient huidige rokers geadviseerd te worden om te stoppen met roken gedurende het gebruik van Tarceva, omdat anders de plasmaconcentraties verlaagd kunnen zijn.

Gebaseerd op de populatie farmacokinetische analyse, verhoogt de aanwezigheid van een opiaat de beschikbaarheid met ongeveer 11%.

Er was een tweede populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd die erlotinib gegevens omvatte van 204 patiënten met pancreaskanker die erlotinib plus gemcitabine kregen. Deze analyse toonde aan dat co-varianten die invloed hadden op de klaring van erlotinib bij patiënten uit het pancreaskankeronderzoek sterk leken op die die gezien waren in de eerdere monotherapeutische farmacokinetische analyse. Er zijn geen nieuwe invloeden van co-varianten waargenomen. Gelijktijdige toediening van gemcitabine had geen invloed op de plasmaklaring van erlotinib.

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij pediatrische of bejaarde patiënten.

**Verstoorde leverfunctie:** Erlotinib wordt primair geklaard door de lever. Bij patiënten met solide tumoren en met een matig-ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 7-9), was de

geometrisch gemiddelde erlotinib  $AUC_{0-t_n}$  en  $C_{max}$  respectievelijk 27000 ng•h/ml en 805 ng/ml, vergeleken met 29300 ng•h/ml en 1090 ng/ml bij patiënten met een adequate leverfunctie, inclusief patiënten met primaire leverkanker of levermetastasen. Ondanks dat de  $C_{max}$  statistisch significant lager was bij patiënten met een matig-ernstig verminderde leverfunctie, wordt het verschil niet als klinisch relevant gezien. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van ernstige leverdisfunctie op de farmacokinetiek van erlotinib. In een populatie farmacokinetische analyse werden verhoogde serumconcentraties van totaal bilirubine geassocieerd met een lagere snelheid van erlotinibklaring.

*Verstoorde nierfunctie:* Erlotinib en zijn metabolieten worden niet significant door de nieren uitgescheiden aangezien minder dan 9 % van een enkelvoudige dosis uitgescheiden wordt door de urine. In een populatie farmacokinetische analyse werd geen klinisch significant verband waargenomen tussen erlotinibklaring en creatinineklaring, maar er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische doseringseffecten in ten minste één diersoort of studie omvatten effecten op de cornea (atrofie, ulceratie), huid (folliculaire degeneratie en ontsteking, roodheid en alopecia), eierstok (atrofie), lever (levernecrose), nier (renale papillaire necrose en tubulaire dilatatie) en gastro-intestinaal kanaal (vertraagde lediging van de maag en diarree). Rode bloedcel parameters waren verminderd en witte bloedcellen, vooral neutrofielen, waren vermeerderd. Er waren aan de behandeling gerelateerde verhogingen in ALT, AST en bilirubine. Deze bevindingen werden waargenomen bij blootstellingen ver beneden de klinisch relevante blootstellingen.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme heeft erlotinib de potentie om teratogeen te zijn. Gegevens uit reproductie toxicologie testen in ratten en konijnen bij doses in de buurt van de maximaal getolereerde dosis en/of voor de moeder toxische doses toonden reproductie- (embryotoxiciteit in ratten, embryo resorptie en foetotoxiciteit in konijnen) en ontwikkelings- (verminderde groei en overleving in puppen van ratten) toxiciteit aan maar het was niet teratogeen en verstoorde niet de vruchtbaarheid. Deze bevindingen werden waargenomen bij klinisch relevante blootstellingen.

Erlotinib testte negatief in conventionele genotoxiciteitsstudies. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Een milde fototoxische huidreactie werd waargenomen in ratten na UV straling.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natrium zetmeel glycolaat type A  
Natrium laurilsulfaat  
Magnesium stearaat (E470 b)

*Tabletomhulsel:*

Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Hypromellose (E464)

*Bruine drukinkt:*

Schellak (E904)

Rood ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC doordrukstrip met 30 tabletten afgesloten met aluminium folie.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/311/003

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

19 september 2005

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## **BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE  
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan, zoals overeengekomen in versie 1.1 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van EMA

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten  
Erlotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 25 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/311/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tarceva 25 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten  
Erlotinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten  
Erlotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 100 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/311/002

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tarceva 100 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten  
Erlotinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten  
Erlotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 150 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/311/003

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tarceva 150 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten  
Erlotinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

**Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten**  
**Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten**  
**Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten**  
Erlotinib

### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

## 1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Tarceva is een geneesmiddel dat gebruikt wordt om kanker te behandelen door de activiteit van een eiwit, epidermale groeifactor receptor genaamd, te blokkeren. Het is bekend dat dit eiwit betrokken is bij de groei en verspreiding van kankercellen.

Dit geneesmiddel kan aan u voorgeschreven zijn als u niet-kleincellige longkanker heeft in een gevorderd stadium. Het kan worden voorgeschreven als uw ziekte grotendeels onveranderd is na de eerste behandeling met chemotherapie, of als eerdere chemotherapie niet heeft geholpen om uw ziekte te stoppen.

Dit geneesmiddel kan ook aan u voorgeschreven zijn in combinatie met een andere behandeling, gemcitabine genaamd, als u alvleesklierkanker heeft in een gemetastaseerd stadium.

## 2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

:

- als u andere geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid Tarceva in uw bloed kunnen verhogen of verlagen (bijv. antischimmelmiddelen zoals ketoconazol, proteaseremmers, erytromycine, claritromycine, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, rifampicine, ciprofloxacine, omeprazol ranitidine of sint-janskruid). In sommige gevallen kunnen deze geneesmiddelen de werkzaamheid van Tarceva verminderen of de bijwerkingen vermeerderen en dient uw arts uw behandeling aan te passen. Uw arts kan vermijden om u met deze geneesmiddelen te behandelen terwijl u Tarceva ontvangt.

- als u bloedverdunders gebruikt (zoals warfarine of andere coumarinederivaten), omdat Tarceva het risico van bloedingen kan verhogen. Uw arts zal u regelmatig moeten controleren met bloedtesten.

Zie ook onder “Inname met andere geneesmiddelen”.

U dient uw arts te informeren:

- Wanneer u plotseling moeilijkheden met ademen heeft, geassocieerd met hoest of koorts. Het kan nodig zijn dat uw arts u moet behandelen met andere geneesmiddelen en de behandeling met Tarceva moet onderbreken.
- Wanneer u last heeft van diarree. Uw arts dient u wellicht te behandelen met een middel tegen diarree (bijvoorbeeld loperamide).
- Onmiddellijk wanneer u ernstige of aanhoudende diarree, misselijkheid, verlies van eetlust heeft of overgeeft. Het kan mogelijk zijn dat uw arts uw behandeling met Tarceva dient te onderbreken en dat u in het ziekenhuis behandeld dient te worden.
- Wanneer u ernstige pijn in de buik, ernstige blaarvorming of loslaten van de huid of acute of verergerende oogproblemen (bijvoorbeeld oogpijn) heeft. Uw arts kan uw behandeling mogelijk onderbreken of stoppen.

Zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.

Het is niet bekend of Tarceva een ander effect heeft wanneer uw lever of nieren niet normaal functioneren. De behandeling met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen wanneer u een ernstige leverziekte of ernstige nierziekte heeft.

Uw arts dient u voorzichtig te behandelen indien u een glucuronidatiestoornis, zoals het syndroom van Gilbert, heeft.

U wordt geadviseerd om te stoppen met roken wanneer u behandeld wordt met Tarceva, omdat roken de hoeveelheid van uw geneesmiddel in het bloed kan verlagen.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tarceva nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

#### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Neem Tarceva niet in met voedsel.

#### **Kinderen en adolescenten**

Tarceva is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar. De behandeling met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Vermijd zwangerschap terwijl u behandeld wordt met Tarceva. Als u zwanger zou kunnen worden, gebruik dan afdoende anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 weken na inname van de laatste tablet.

Geef geen borstvoeding als u met Tarceva wordt behandeld.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Tarceva is niet onderzocht op mogelijke effecten op het vermogen om te rijden en machines te gebruiken, maar het is erg onwaarschijnlijk dat uw behandeling dit vermogen zal beïnvloeden.

#### **Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden**

Tarceva bevat een suiker dat lactosemonohydraat wordt genoemd. Wanneer uw arts u verteld heeft dat u sommige suikers niet kunt verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u Tarceva inneemt.

### 3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De tablet dient ten minste één uur voor of twee uur na inname van voedsel ingenomen te worden.

De gebruikelijke dosering is één tablet Tarceva 150 mg per dag als u niet-kleincellige longkanker heeft.

De gebruikelijke dosering is één tablet Tarceva 100 mg per dag als u gemetastaseerde alvleesklierkanker heeft. Tarceva wordt dan gegeven in combinatie met behandeling met gemcitabine.

Uw arts kan de dosering aanpassen in stappen van 50 mg. Vanwege de verschillende doseringsschema's is Tarceva beschikbaar in sterkten van 25 mg, 100 mg en 150 mg.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt vermeerderde bijwerkingen hebben en uw arts kan uw behandeling onderbreken.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Wanneer u één of meerdere doses Tarceva mist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of apotheker. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel:**

Het is belangrijk om Tarceva iedere dag in te nemen zolang uw arts het u voorgeschreven heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Tarceva bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (optredend bij meer dan 1 op de 10 patiënten) zijn uitslag en diarree, evenals jeuk, droge huid, haarverlies, oogirritatie als gevolg van oogbindvliesontsteking/oogbindvliesontsteking samen met een ontsteking van het hoornvlies, verlies van eetlust, afname van gewicht, misselijkheid, braken, mondirritaties, maagpijn, gestoorde spijsvertering, flatulentie, vermoeidheid, koorts, rillingen, moeilijkheden met ademen, hoest, infectie, hoofdpijn, verandering in gevoel of doof gevoel in de extremiteiten, depressie en afwijkingen in de bloedtesten voor leverfunctie. Zelden (voorkomend bij minder dan 1 op 1000 patiënten) werd leverfalen waargenomen. Als uw bloedwaarden ernstige wijzigingen in uw leverfunctie laten zien, kan uw dokter uw behandeling onderbreken. Aanhoudende en ernstige diarree kan leiden tot lage kaliumwaarden en nierfalen, vooral wanneer u tegelijkertijd behandeld wordt met chemotherapie. Wanneer u meer ernstige of aanhoudende diarree krijgt, informeer dan onmiddellijk uw arts. Het kan mogelijk zijn dat u in het ziekenhuis behandeld dient te worden.

Huiduitslag kan optreden of verergeren op plaatsen die zijn blootgesteld aan de zon. Als u wordt blootgesteld aan de zon, kan het raadzaam zijn om beschermende kleding te dragen en/of zonnebrandcrème (bijvoorbeeld een mineralen-bevattende zonnebrandcrème) te gebruiken.

Vaak voorkomende bijwerkingen (optredend bij minder dan 1 op 10 patiënten) zijn bloedingen van de maag of de darmen en van de neus, en oogirritatie als gevolg van hoornvliesontsteking.

Neem zo spoedig mogelijk contact op met uw arts wanneer u lijdt aan een van de bovengenoemde bijwerkingen. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis Tarceva moet verlagen of de behandeling onderbreken.

Een soms voorkomende ernstige bijwerking (optredend bij minder dan 1 op de 100 patiënten) is een zeldzame vorm van longirritatie genaamd interstitiële longziekte. Deze ziekte kan in verband gebracht worden met natuurlijke progressie van uw medische toestand en kan in sommige gevallen een fatale afloop hebben. Als u symptomen ontwikkelt zoals plotselinge moeilijkheden met ademen geassocieerd met hoest of koorts neem dan **onmiddellijk contact op met uw arts** aangezien u dan kunt lijden aan deze ziekte. Uw arts kan besluiten uw behandeling met Tarceva permanent te stoppen.

Veranderingen in haar en nagels zijn waargenomen. Deze meldingen waren voornamelijk niet-ernstig. Deze omvatten ontstekingsreacties rond de vingernagel (vaak), overmatige lichaams- en gezichtsbehaarung met een mannelijk beharingspatroon (zelden), veranderingen in wimper en wenkbrauw en broze en loszittende nagels (zelden).

Soms voorkomende bijwerkingen (optredend bij minder dan 1 op de 100 patiënten) zijn gastro-intestinale perforaties. Waarschuw uw arts als u ernstige pijn in uw buik hebt. Waarschuw uw arts ook als u in het verleden maagzweren of diverticulaire aandoening heeft gehad, omdat dit mogelijk het risico kan verhogen.

De volgende bijwerkingen zijn zeer zelden waargenomen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten): gevallen van ulceraties of perforaties van het hoornvlies, ernstige blaarvorming of loslaten van de huid (dit kan een aanwijzing zijn voor het Stevens-Johnson syndroom).

## 5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Tarceva niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof** in Tarceva is erlotinib. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg, 100 mg of 150 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride), afhankelijk van de sterkte.
- **De andere stoffen** zijn:
  - Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat type A, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat.
  - Tabletomhulsel: hypromellose, hydroxypropylcellulose, titaniumdioxide, macrogol.
  - Drukinkt:
    - Tarceva 25 mg: schellak, geel ijzeroxide
    - Tarceva 100 mg: schellak, geel ijzeroxide, zwart ijzeroxide, titaniumdioxide
    - Tarceva 150 mg: schellak, rood ijzeroxide

### Hoe ziet Tarceva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tarceva 25 mg wordt geleverd als een witte tot geelachtige, ronde, filmomhulde tablet met "Tarceva 25" en het logo op een zijde in bruingeel gedrukt en is beschikbaar in verpakkingen van 30 tabletten. Tarceva 100 mg wordt geleverd als een witte tot geelachtige, ronde, filmomhulde tablet met "Tarceva 100" en het logo op een zijde in grijs gedrukt en is beschikbaar in verpakkingen van 30 tabletten.

Tarceva 150 mg wordt geleverd als een witte tot geelachtige, ronde, filmomhulde tablet met "Tarceva 150" en het logo op een zijde in bruin gedrukt en is beschikbaar in verpakkingen van 30 tabletten.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

#### Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 117 380

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Deze bijsluiter is goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.