

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten  
Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten  
Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten

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

### Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten

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

### Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten

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

### Hulpstoffen met bekend effect:

#### Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten

Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 27,43 mg lactose monohydraat.

#### Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten

Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 69,21 mg lactose monohydraat.

#### Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten

Elke 150 mg filmomhulde tablet bevat 103,82 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten

Wit tot gelige, ronde, biconvexe tabletten met 'T 25' op één zijde gegraveerd.

### Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten

Wit tot gelige, ronde, biconvexe tabletten met 'T 100' op één zijde gegraveerd.

### Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten

Wit tot gelige, ronde, biconvexe tabletten met 'T 150' op één zijde gegraveerd.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Tarceva is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR-activerende mutaties.

Tarceva is ook geïndiceerd voor het omzetten naar onderhoudsbehandeling ("switch maintenance") van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR-activerende mutaties en met stabiele ziekte na eerstelijns chemotherapie.

Tarceva is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na falen van ten minste één voorafgaand chemotherapie regime. Tarceva is geïndiceerd bij patiënten met tumoren zonder EGFR-activerende mutaties als andere behandelopties niet geschikt worden geacht.

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 Epidermale Groeifactor Receptor (EGFR)-IHC 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 rubrieken 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 oncologische therapieën.

#### Patiënten met niet-kleincellige longkanker

Een EGFR-mutatietest moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de goedgekeurde indicaties (zie rubriek 4.1).

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

#### Patiënten met pancreaskanker

De aanbevolen dagelijkse dosering Tarceva is 100 mg ingenomen ten minste 1 uur vóór of 2 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 de dosis 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 verminderde leverfunctie (ASAT/SGOT en ALAT/SGPT > 5 x ULN). Het gebruik van Tarceva bij patiënten met ernstig verminderde 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.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib in de goedgekeurde indicaties bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Het gebruik van Tarceva bij pediatrische patiënten wordt niet aanbevolen.

### Rokers

Het roken van sigaretten heeft uitgewezen dat de blootstelling aan erlotinib met 50-60% afneemt. De maximaal verdraagbare dosis van Tarceva is 300 mg bij patiënten met NSCLC die sigaretten roken. De dosis van 300 mg liet geen verbeterde werkzaamheid zien bij tweedelijnsbehandeling na falen van chemotherapie vergeleken met de aanbevolen dosis van 150 mg bij patiënten die door blijven gaan met het roken van sigaretten. Veiligheidsgegevens waren vergelijkbaar voor de dosis van 300 mg en 150 mg alhoewel er een numerieke verhoging in de incidentie van huiduitslag, interstitiële longziekte en diarree was bij patiënten die de hogere dosis erlotinib kregen. Huidige rokers dient geadviseerd te worden om te stoppen met roken (zie rubrieken 4.4, 4.5, 5.1 en 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor erlotinib of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

### Beoordeling van de EGFR-mutatiestatus

Als het gebruik van een eerstelijnsbehandeling of “*switch maintenance*”-behandeling met Tarceva bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC wordt overwogen, dan is het belangrijk dat de EGFR-mutatiestatus van een patiënt wordt bepaald.

Volgens de lokale medische praktijk moet er een gevalideerde, robuuste, betrouwbare en gevoelige test met vooraf bepaalde positiviteitsgrens en aangetoonde gebruikswaarde voor de bepaling van de EGFR-mutatiestatus worden uitgevoerd, waarbij gebruik gemaakt wordt van ofwel tumor-DNA verkregen uit weefsel of van circulerend vrij DNA (cfDNA) verkregen uit bloed(plasma).

Als een plasma-gebaseerde cfDNA-test wordt gebruikt en het resultaat negatief is voor activerende mutaties, moet waar mogelijk een weefseltest uitgevoerd worden in verband met mogelijke vals-negatieve resultaten met een plasma-gebaseerde test.

### Rokers

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 rubrieken 4.2, 4.5, 5.1 en 5.2).

### Interstitiële longziekte

Gevalen 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 het registratieonderzoek BR.21 in NSCLC, was de incidentie van ILD (0,8%) hetzelfde in zowel de placebo als de Tarceva groepen. In een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken in NSCLC (exclusief fase I- en eenarmige fase II-onderzoeken door gebrek aan controlegroepen) was de incidentie van ILD-achtige verschijnselen 0,9% bij Tarceva vergeleken met 0,4% bij patiënten in de controle-armen. 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. 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. Een hogere incidentie van ILD (ongeveer 5% met een sterftepercentage van 1,5%) werd waargenomen bij patiënten in onderzoeken uitgevoerd in Japan.

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 behandeling met Tarceva worden gestaakt en indien nodig een geschikte behandeling worden gestart (zie rubriek 4.8).

#### Diarree, uitdroging, verstoring van de elektrolytenbalans en nierfalen

Diarree (waaronder zeer zeldzame fatale gevallen) 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 onderzoeken 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 (vooral bij gelijktijdige toediening van chemotherapie en andere 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.

#### Hepatotoxiciteit

Ernstige gevallen van geneesmiddelgeïnduceerde leverbeschadiging, waaronder hepatitis, acute hepatitis en leverfalen (waaronder gevallen met fataal verloop), zijn gemeld tijdens het gebruik van Tarceva. Risicofactoren kunnen al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie zijn. Het periodiek testen van de leverfunctie wordt aanbevolen tijdens de behandeling met Tarceva. De frequentie van controle van de leverfunctie moet worden verhoogd bij patiënten met reeds bestaande leverinsufficiëntie of galwegobstructie. Onmiddellijke klinische evaluatie en meting van leverfunctietesten moet worden uitgevoerd bij patiënten die symptomen melden die kunnen wijzen op leverschade. 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.

#### Gastro-intestinale perforatie

In sommige gevallen is waargenomen dat patiënten die Tarceva krijgen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van gastro-intestinale perforatie (waaronder enkele fatale gevallen). 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).

### Bulleuze en exfoliatieve huidaandoeningen

Blaarvorming, bulleuze en exfoliatieve huidaandoeningen zijn gemeld, waaronder zeer zeldzame gevallen suggestief voor Stevens-Johnsonsyndroom/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. Patiënten met bulleuze en exfoliatieve huidaandoeningen dienen te worden getest op huidinfectie en behandeld te worden volgens de lokale richtlijnen.

### Oogaandoeningen

Patiënten die zich presenteren met klachten en verschijnselen waarbij een vermoeden is van keratitis, zoals acute of verergerende oogontsteking, lacrimatie, lichtgevoeligheid, wazig zien, oogpijn en/of rode ogen, dienen direct doorverwezen te worden naar een oogspecialist. Als de diagnose ulceratieve keratitis is bevestigd, dient de behandeling met Tarceva onderbroken of gestaakt te worden. Als de diagnose keratitis wordt gesteld, dienen de voordelen en risico's van het continueren van de behandeling zorgvuldig overwogen te worden. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van keratitis, ulceratieve keratitis of ernstig droge ogen dient Tarceva met voorzichtigheid gebruikt te worden. Contactlenzen zijn eveneens een risico voor keratitis en ulceratie. Er zijn zeer zeldzame gevallen van corneale perforatie of ulceratie gemeld tijdens het gebruik van Tarceva (zie rubriek 4.8).

### Interacties met andere geneesmiddelen

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).

### Andere vormen van interactie

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 2 uur na de dagelijkse dosering Tarceva te worden ingenomen.

### Hulpstoffen met bekend effect

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Interactie-onderzoek is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### Erlotinib en andere CYP-substraten

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  $C_{\max}$  werd gevonden. Op dezelfde manier steeg de blootstelling aan de actieve metaboliet met ongeveer 60% en 48% respectievelijk voor de AUC en de  $C_{\max}$ . 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 ander klinisch onderzoek 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 klinisch onderzoek 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 klinisch onderzoek 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.

### Erlotinib en coumarine afgeleide antistollingsmiddelen

Interactie met van coumarine afgeleide antistollingsmiddelen, waaronder warfarine, wat leidt tot verhogingen van de Internationaal genormaliseerde ratio (INR) en gevallen van bloedingen, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die Tarceva kregen. Patiënten die van coumarine afgeleide antistollingsmiddelen gebruiken, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in protrombinetijd of INR.

### Erlotinib en statines

De combinatie van Tarceva met een statine kan de kans op door statine geïnduceerde myopathie verhogen, waaronder rhabdomyolyse, wat zelden werd gezien.

### Erlotinib en rokers

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. 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. Op basis van gegevens uit het CURRENTS-onderzoek werd er geen bewijs gevonden dat een hogere dosis erlotinib van 300 mg gunstiger zou zijn dan de aanbevolen dosis van 150 mg bij actieve rokers. Veiligheidsgegevens waren vergelijkbaar voor de dosis van 300 mg en 150 mg alhoewel er een numerieke verhoging in de incidentie van huiduitslag, interstitiële longziekte en diarree was bij patiënten die de hogere dosis erlotinib kregen (zie rubrieken 4.2, 4.4, 5.1 en 5.2).

### Erlotinib en remmers van P-glycoproteïne

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 en geneesmiddelen die de pH veranderen

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 maag-darmstelsel, 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 maximumconcentraties [ $C_{max}$ ] 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, 2 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 2 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 2 uur voor of 10 uur na de ranitidine toediening wordt gegeven.

### Erlotinib en gemcitabine

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 en carboplatine/paclitaxel

Erlotinib verhoogt platinumconcentraties. In een klinisch onderzoek leidde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met carboplatine en paclitaxel tot een toename van de totale platinum AUC<sub>0-48</sub> 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.

#### Erlotinib en capecitabine

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<sub>max</sub> vergeleken met waarden die gezien werden in een ander onderzoek waarbij alleen erlotinib werd toegediend. Er waren geen significante effecten van erlotinib op de farmacokinetiek van capecitabine.

#### Erlotinib en proteasoomremmers

Vanwege het werkingsmechanisme kan worden verwacht dat proteasoomremmers, waaronder bortezomib, invloed hebben op het effect van EGFR-remmers, waaronder erlotinib. Dergelijke invloed wordt ondersteund door beperkte klinische gegevens en preklinische onderzoeken die aantonen dat degradatie van EGFR via het proteasoom plaatsvindt.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van erlotinib bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek liet geen bewijs voor teratogeniteit of abnormale bevalling zien. Toch kan een schadelijk effect op de zwangerschap niet worden uitgesloten, omdat uit onderzoeken met ratten en konijnen een verhoogde embryonale/foetale letaliteit is gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden 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.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of erlotinib wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van Tarceva op de melkproductie te beoordelen of de aanwezigheid hiervan in moedermelk. Omdat de mogelijke schade voor het zogende kind niet bekend is, dient moeders geadviseerd te worden om geen borstvoeding te geven terwijl ze Tarceva krijgen en tot ten minste 2 weken na de laatste dosis.

#### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid gevonden. Een schadelijk effect op de vruchtbaarheid kan echter niet worden uitgesloten, omdat bij dieronderzoek effecten op de voortplantingsparameters zijn gevonden (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

### **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

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veiligheidsevaluatie van Tarceva is gebaseerd op gegevens van meer dan 1.500 patiënten die werden behandeld met ten minste één dosis 150 mg Tarceva als monotherapie en meer dan 300 patiënten die 100 of 150 mg Tarceva kregen in combinatie met gemcitabine.

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

#### Eerstelijnsbehandeling voor patiënten met EGFR-mutaties

In een open-label, gerandomiseerd fase III-onderzoek, ML20650, uitgevoerd bij 154 patiënten, werd bij 75 patiënten de veiligheid beoordeeld van Tarceva als eerstelijns therapie voor patiënten met NSCLC met EGFR-activerende mutaties.

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die in onderzoek ML20650 met Tarceva werden behandeld, waren huiduitslag en diarree. De meeste waren graad 1/2 in ernst en te behandelen zonder interventie. Volledige informatie over de incidentie en graad van huiduitslag en diarree voor alle klinische onderzoeken staat hieronder weergegeven in de rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

#### Onderhoudsbehandeling

In twee andere dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken BO18192 (SATURN) en BO25460 (IUNO) werd Tarceva toegediend als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie. Deze onderzoeken werden uitgevoerd bij in totaal 1.532 patiënten met gevorderde, terugkerende of gemetastaseerde NSCLC na eerstelijns standaard op platinum gebaseerde chemotherapie.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die behandeld werden met Tarceva in de onderzoeken BO18192 en BO25460 waren huiduitslag en diarree.

#### Tweedelijns- en verderelijnsbehandeling

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (BR.21; Tarceva toegediend als tweedelijns behandeling), waren huiduitslag en diarree de meest vaak gemelde bijwerkingen. De meeste meldingen hadden graad 1/2 ernst en waren zonder interventie onder controle te krijgen. De mediane tijd tot het ontstaan van huiduitslag was 8 dagen en de mediane tijd tot het ontstaan van diarree was 12 dagen.

### 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 kregen in combinatie met gemcitabine waren vermoeidheid, huiduitslag en diarree. De mediane tijd tot het ontstaan van huiduitslag en diarree was respectievelijk 10 dagen en 15 dagen.

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De incidentie van bijwerkingen in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen, die werden gemeld met Tarceva alleen of in combinatie met chemotherapie, staan samengevat in tabel 1. Bijwerkingen worden vermeld volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse. De overeenkomende frequentie categorie voor iedere bijwerking is als volgt aangegeven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen uit klinische onderzoeken en na het in de handel brengen, per frequentie categorie:

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	infectie*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	anorexia, gewichtsverlies
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	neuropathie, hoofdpijn
<b>Oogaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	keratoconjunctivitis sicca
<i>Vaak</i>	keratitis, conjunctivitis
<i>Soms</i>	veranderingen in wimpers*
<i>Zeer zelden</i>	corneale perforaties, corneale ulceraties, uveïtis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	dyspneu, hoesten
<i>Vaak</i>	epistaxis
<i>Zelden</i>	interstitiële longziekte*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	diarree*, misselijkheid, braken, stomatitis, buikpijn, dyspepsie, flatulentie
<i>Vaak</i>	maagdarmbloeding*
<i>Soms</i>	maagdarmperforaties*
<i>Zelden</i>	pneumosis intestinalis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	afwijkingen in de leverfunctietests*
<i>Zelden</i>	leverfalen*, hepatitis
<i>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>	acute hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	huiduitslag*, pruritus
<i>Vaak</i>	alopecia, droge huid, paronychia, folliculitis, acne/acneïforme dermatitis, huidkloven
<i>Zelden</i>	hirsutisme, veranderingen in wenkbrauwen, broze en loszittende nagels, milde huidreacties zoals hyperpigmentatie
<i>Rare</i>	palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom
<i>Zeer zelden</i>	Stevens-Johnsonsyndroom/ toxische epidermale necrolyse*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	nierinsufficiëntie
<i>Zelden</i>	nefritis, proteïnurie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	vermoeidheid, pyrexie, rigor

\*Voor meer informatie, zie hieronder rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Huiduitslag

Huiduitslag omvat acneïforme dermatitis. Over het algemeen manifesteert de huiduitslag zich als een milde of matig-ernstige erythemateuze en papulopustulaire huiduitslag en kan deze 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 een mineraalbevattende zonnebrandcrème) te gebruiken.

#### Diarree

Diarree kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen, waaronder ook gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Tabel 2: Samenvatting van incidentie en graad van huiduitslag en diarree die werd waargenomen in elk klinisch onderzoek

Onderzoek	Indicatie	Huiduitslag (%)					Diarree (%)				
		Graad			Actie		Graad			Actie	
		Elke	3	4	Stak. <sup>1</sup>	Aanp. <sup>2</sup>	Elke	3	4	Stak. <sup>1</sup>	Aanp. <sup>2</sup>
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	< 1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Pancreas-kanker	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Staken van de behandeling

2 Dosisaanpassing

#### Infectie

Dit kunnen ernstige infecties zijn met of zonder neutropenie, waaronder pneumonie, sepsis en cellulitis.

#### Veranderingen in wimpers

Veranderingen omvatten onder andere ingegroeide wimpers, overmatige groei en verdikking van de wimpers.

#### Interstitiële longziekte (ILD)

ILD omvat gevallen met fatale afloop bij patiënten die Tarceva kregen voor de behandeling van NSCLC of andere gevorderde solide tumoren (zie rubriek 4.4). Een hogere incidentie werd waargenomen bij patiënten in Japan (zie rubriek 4.4).

#### Maagdarmbloedingen

Maagdarmbloedingen omvatten gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken waren sommige gevallen geassocieerd met gelijktijdige toediening van warfarine en sommige gevallen met gelijktijdige toediening van NSAID's (zie rubriek 4.5). Maagdarmporoties omvatten ook gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

#### Afwijkingen in de leverfunctietest

Afwijkingen omvatten onder andere verhoogd alanine-aminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT] en bilirubine. De gevallen waren voornamelijk mild tot matig van ernst, van voorbijgaande aard of geassocieerd met levermetastasen.

#### Leverfalen

Dit omvat gevallen met fatale afloop. Risicofactoren kunnen onder andere reeds aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische middelen zijn (zie rubriek 4.4).

#### Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse

Dit omvat gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Enkelvoudige orale doses van erlotinib tot 1.000 mg bij gezonde personen en tot 1.600 mg bij kankerpatiënten werden verdragen. Herhaalde tweemaaldaagse doseringen van 200 mg bij gezonde personen werden slecht verdragen na slechts een paar dagen van toedienen. Gebaseerd op de gegevens van deze onderzoeken kunnen ernstige bijwerkingen zoals diarree, huiduitslag en mogelijk verhoogde activiteit van leveraminotransferasen voorkomen boven de aanbevolen dosering.

### Behandeling

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 proteïne kinase remmer, ATC-code: L01EB02

### Werkingsmechanisme

Erlotinib is een epidermale groeifactor receptor/humane epidermale groeifactor receptor type I (EGFR, ook bekend als HER1) tyrosinekinaseremmer. 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.

EGFR-mutaties kunnen leiden tot wezenlijke activatie van de anti-apoptotische en proliferatieve signaaltransductieroute. De krachtige werking van erlotinib in het blokkeren van EGFR-gemedieerde signaaltransductie in deze EGFR mutatie-positieve tumoren kan toegeschreven worden aan de sterke binding van erlotinib aan de ATP-bindingsplaats in het gemuteerde kinasedomein van EGFR. Als gevolg van de blokkering van neerwaartse signaaltransductie, wordt de proliferatie van cellen gestopt en wordt celdood geïnduceerd door de intrinsieke apoptoseroute. Tumorregressie wordt gezien in muismodellen met geforceerde expressie van deze EGFR-activerende mutaties.

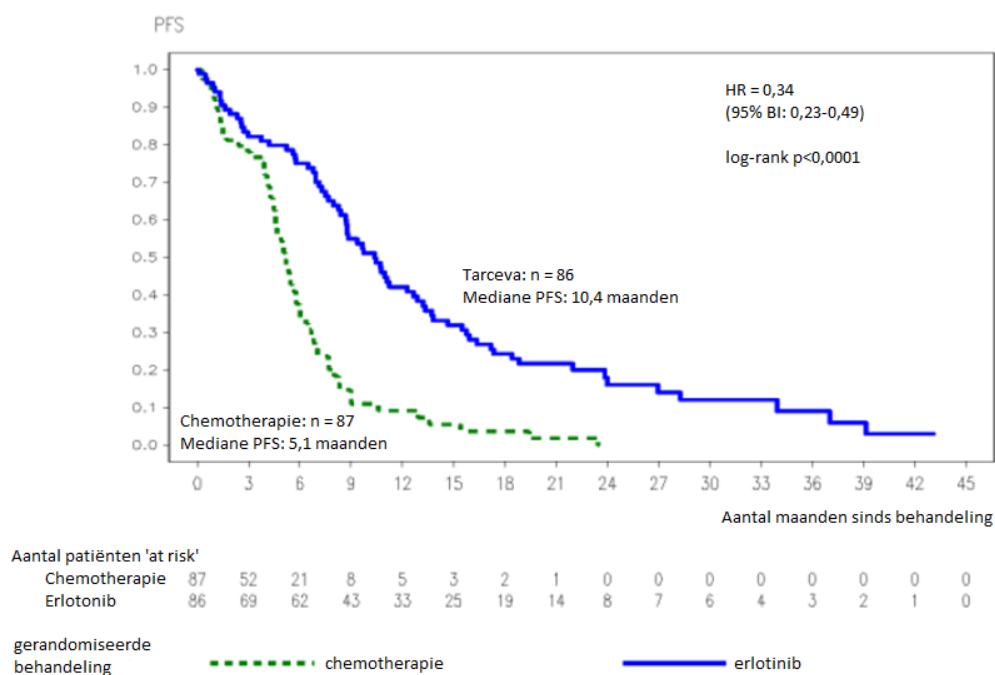
### Klinische werkzaamheid

#### *Eerstelijnsbehandeling van patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en EGFR-activerende mutaties (Tarceva toegediend als monotherapie)*

De werkzaamheid van Tarceva als eerstelijnsbehandeling van patiënten met EGFR-activerende mutaties bij NSCLC werd aangetoond in een gerandomiseerd, open-label, fase III-onderzoek (ML20650, EURTAC). Dit onderzoek werd uitgevoerd bij blanke patiënten met gemetastaseerde of lokaal gevorderde NSCLC (stadium IIIB en IV) die niet eerder chemotherapie of enige andere systemische antitumortherapie kregen voor gevorderde ziekte en mutaties hadden in het tyrosinekinase domein van de EGFR (exon 19-deletie of exon 21-mutatie). Patiënten werden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar Tarceva 150 mg per dag of een platinumgebaseerde doublet chemotherapie met een maximum van 4 cycli.

Het primaire eindpunt was de door de onderzoeker vastgestelde progressievrije overleving (PFS). De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 3.

Figuur 1: Kaplan-Meiercurve van de door de onderzoeker vastgestelde PFS in onderzoek ML20650 (EURTAC) (cut-off datum: april 2012)



Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van Tarceva versus chemotherapie in onderzoek ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chemo- therapie	Hazard Ratio (95% BI)	p-waarde
Vooraf geplande interim- analyse (35% van de OS-gegevens) (n = 153)  Cut-off datum: Aug 2010		n = 77	n = 76		
	Primaire eindpunt: PFS (mediaan in maanden)* Beoordeling door de onderzoeker**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p < 0,0001
	Beoordeling door onafhankelijke toetsingscommissie**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p = 0,003
	Beste totale responspercentage (CR/PR)	54,5%	10,5%		p < 0,0001
	Totale overleving (OS) (maanden)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Verkennde analyse (40% van de OS-gegevens) (n = 173)  Cut-off datum: Jan 2011		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaan in maanden), Beoordeling door de onderzoeker	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
	Beste totale responspercentage (CR/PR)	58,1%	14,9%		p < 0,0001
	OS (maanden)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Herziene analyse (62% van de OS-gegevens) (n = 173)  Cut-off datum: April 2012		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaan in maanden)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
	OS*** (maanden)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

CR=complete respons; PR=partiële respons

\* Een risicoreductie van 58% van ziekteprogressie of overlijden werd waargenomen

\*\* De algehele overeenkomst in beoordeling door de onderzoeker en onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) was 70%

\*\*\* Een hoge crossover werd waargenomen waarbij 82% van de patiënten in de chemotherapie-arm een vervolgbehandeling met een EGFR-tyrosinekinase remmer kreeg. Al deze patiënten, behalve twee, kregen Tarceva als vervolgbehandeling.

### Onderhoudsbehandeling van NSCLC na eerstelijns chemotherapie (Tarceva toegediend als monotherapie)

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie voor NSCLC werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (BO18192, SATURN). Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 889 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC zonder progressie na 4 cycli van op platinumgebaseerde chemotherapie-douplet. Patiënten waren 1:1 gerandomiseerd naar Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaaldaags tot ziekteprogressie. Het primaire eindpunt van het onderzoek omvatte PFS bij alle patiënten. De demografische en ziektekenmerken bij aanvang van het onderzoek waren goed verdeeld over de twee behandelarmen. Patiënten met ECOG-score > 1, significante hepatische of renale comorbiditeiten waren niet geïncludeerd in het onderzoek.

In dit onderzoek liet de totale populatie een voordeel zien voor het primaire PFS-eindpunt (HR = 0,71;  $p < 0,0001$ ) en het secundaire totale overlevings-(OS-)eindpunt (HR = 0,81;  $p = 0,0088$ ). Het grootste voordeel werd echter waargenomen in een voorgedefinieerde verkennende analyse in patiënten met EGFR-activerende mutaties ( $n = 49$ ) waarin een substantieel PFS-voordeel werd aangetoond (HR = 0,10; 95% BI; 0,04 tot 0,25;  $p < 0,0001$ ) en een OS HR van 0,83 (95% BI; 0,34 tot 2,02). Van de placebopatiënten in de EGFR mutatie-positieve subgroep kreeg 67% tweedelijns- of meerderelijnsbehandeling met EGFR-TKI's.

Het BO25460 (IUNO) onderzoek werd uitgevoerd in 643 patiënten met gevorderde NSCLC van wie de tumor geen EGFR-activerende mutatie bevatte (exon 19-deletie of exon 21 L858R-mutatie) en die geen ziekteprogressie hadden na 4 cycli van platinumgebaseerde chemotherapie.

Het doel van het onderzoek was om de OS van eerstelijns onderhoudsbehandeling met erlotinib te vergelijken met erlotinib toegediend ten tijde van ziekteprogressie. Het onderzoek bereikte het primaire eindpunt niet. OS van Tarceva in eerstelijns onderhoudsbehandeling was niet superieur aan Tarceva als tweedelijnsbehandeling in patiënten van wie de tumor geen EGFR-activerende mutatie bevatte (HR = 1,02; 95% BI; 0,85 tot 1,22;  $p = 0,82$ ). Het secundaire eindpunt PFS liet geen verschil zien tussen Tarceva en placebo in onderhoudsbehandeling (HR = 0,94; 95% BI; 0,80 tot 1,11;  $p = 0,48$ ).

Gebaseerd op de gegevens uit het BO25460 (IUNO) onderzoek wordt gebruik van Tarceva niet aanbevolen in eerstelijns onderhoudsbehandeling in patiënten zonder een EGFR-activerende mutatie.

### Behandeling van NSCLC na falen van minstens één voorafgaand chemotherapieregime (Tarceva toegediend als monotherapie)

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als tweede-/derdelijnsbehandeling werden aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (BR.21) bij 731 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na falen van ten minste één chemotherapie regime. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaaldaags. Onderzoekseindpunten waren OS, 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-score van 2 en 9% had bij aanvang een ECOG-score van 3. Respectievelijk 93% en 92% van alle patiënten in de Tarceva- en placebogroepen waren eerder behandeld met een platinumbevattende behandeling en respectievelijk 36% en 37% van alle patiënten waren eerder behandeld met een taxaan.

De gecorrigeerde 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 OS 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 OS is in verschillende patiënten subgroepen onderzocht. Het effect van Tarceva op OS was gelijk bij patiënten met een baseline ECOG-score van 2-3 (HR = 0,77; 95% BI 0,6-1,0) of 0-1 (HR = 0,73; 95% BI 0,6-0,9), mannelijke (HR = 0,76; 95% BI 0,6-0,9) of vrouwelijke patiënten (HR = 0,80; 95% BI 0,6-1,1), patiënten < 65 jaar (HR = 0,75; 95% BI 0,6-0,9) of oudere patiënten (HR = 0,79; 95% BI 0,6-1,0), patiënten met één eerder regime (HR = 0,76; 95% BI 0,6-1,0) of meer dan één voorafgaand regime (HR = 0,75; 95% BI 0,6-1,0), Kaukasische (HR = 0,79; 95% BI 0,6-1,0) of Aziatische patiënten (HR = 0,61; 95% BI 0,4-1,0), patiënten met adenocarcinoom (HR = 0,71; 95% BI 0,6-0,9) of plaveiselcelcarcinoom (HR = 0,67; 95% BI 0,5-0,9), maar niet bij patiënten met andere histologieën (HR 1,04; 95% BI 0,7-1,5), patiënten met stadium IV-ziekte bij diagnose (HR = 0,92; 95% BI 0,7-1,2) of < stadium IV-ziekte bij diagnose (HR = 0,65; 95% BI 0,5-0,8). Patiënten die nooit gerookt hebben, hadden een veel groter voordeel van erlotinib (overleving HR = 0,42; 95% BI 0,28-0,64) in vergelijking met huidige of ex-rokers (HR = 0,87; 95% BI 0,71-1,05). Bij de 45% patiënten met een bekende EGFR-expressie status, was de HR 0,68 (95% BI 0,49-0,94) voor de patiënten met EGFR-positieve tumoren en 0,93 (95% 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 was de HR 0,77 (95% 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).

Het objectieve responspercentage 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 (responspercentage 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, was 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 HR voor sterfte van 0,82 (95% BI, 0,68 tot 0,99) onder patiënten voor wie de beste respons stabiele ziekte of progressieve ziekte was.

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

In een dubbelblind, gerandomiseerd klinisch fase III-onderzoek (MO22162, CURRENTS) werden 2 doseringen van Tarceva (300 mg versus 150 mg) vergeleken bij huidige rokers (gemiddeld 38 pakjes per jaar) met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC in tweedelijns na falen op chemotherapie. De 300 mg dosis Tarceva liet geen voordeel in PFS zien ten opzichte van de aanbevolen dosis (respectievelijk 7,00 versus 6,86 weken).

Alle secundaire werkzaamheidseindpunten waren consistent met het primaire eindpunt en er werd geen verschil in OS gevonden tussen patiënten die behandeld werden met erlotinib 300 mg of 150 mg per dag (HR 1,03, 95% BI 0,80 - 1,32). Veiligheidsgegevens waren vergelijkbaar voor de dosis van 300 mg en 150 mg alhoewel de incidentie van huiduitslag, interstitiële longziekte en diarree hoger was bij patiënten die de hogere dosis erlotinib kregen. Op basis van gegevens uit het CURRENTS-onderzoek werd er geen bewijs gevonden dat een hogere dosis erlotinib van 300 mg gunstiger zou zijn dan de aanbevolen dosis van 150 mg bij actieve rokers.

Patiënten in dit onderzoek werden niet geselecteerd op basis van EGFR-mutatiestatus. Zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, en 5.2.



*Pancreaskanker (Tarceva toegediend in combinatie met gemcitabine in onderzoek PA.3)*

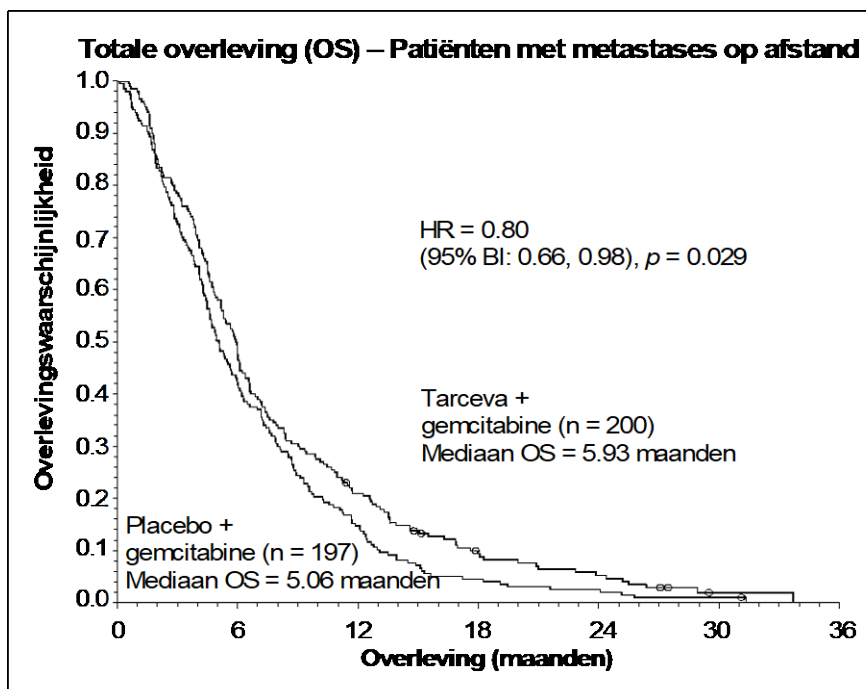
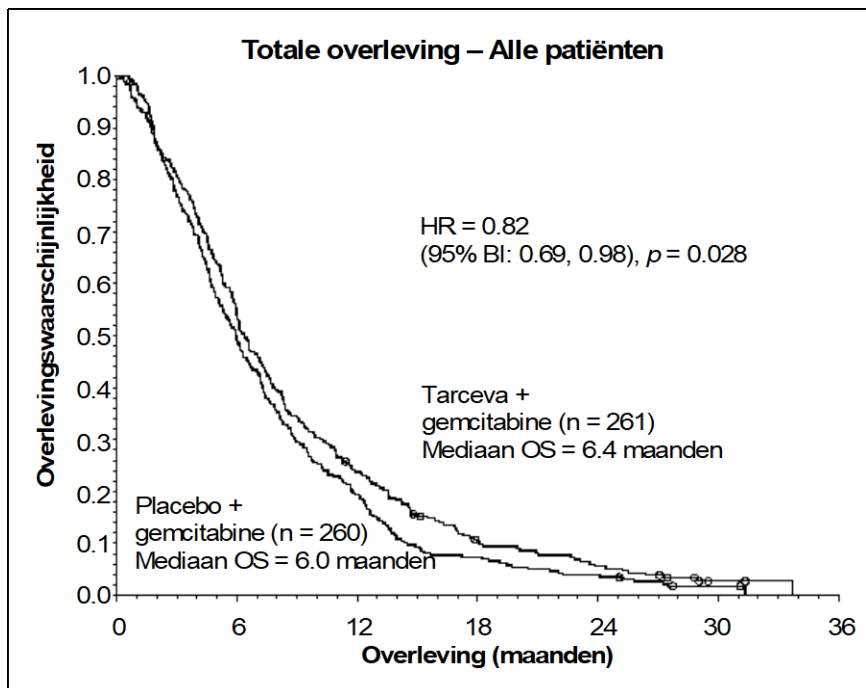
De veiligheid en werkzaamheid van Tarceva in combinatie met gemcitabine als eerstelijnsbehandeling zijn vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderde, inoperabele of gemetastaseerde pancreaskanker. Patiënten werden gerandomiseerd om Tarceva of placebo eenmaal daags te krijgen volgens een continu schema met gemcitabine IV (1.000 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 SmPC voor goedgekeurde dosering en schema bij pancreaskanker]). Tarceva of placebo werd eenmaaldaags oraal ingenomen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt was OS.

Bij aanvang waren demografische en ziektekenmerken van de patiënten gelijk tussen de 2 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-score bij aanvang = 0	31%	32%
ECOG-score bij aanvang = 1	51%	51%
ECOG-score 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)	Δ (maanden)	BI of Δ	HR	BI of HR	P-waarde
Totale populatie							
Mediane OS	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Gemiddelde OS	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Gemetastaseerde populatie							
Mediane OS	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Gemiddelde OS	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokaal gevorderde populatie							
Mediane OS	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Gemiddelde OS	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 ECOG-score) meer voordeel van Tarceva kunnen ondervinden. Het voordeel komt voornamelijk voor uit de aanwezigheid van een lage pijnintensiteitscore.

In een post-hoc analyse blijkt dat patiënten die huiduitslag ontwikkelden een langere OS hadden vergeleken met patiënten die geen huiduitslag ontwikkelden (mediane OS 7,2 maanden versus 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.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tarceva in alle subgroepen van pediatrische patiënten met niet-kleincellige longkanker en pancreaskanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Erlotinib piekplasma'spiegels worden ongeveer 4 uur na de orale toediening bereikt. Een onderzoek 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 onderzoek 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 piekplasma'spiegels. 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 piekplasma'spiegels. Plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%. Erlotinib bindt aan serumalbumine en alfa-1 zuur glycoproteïne (AAG).

### Biotransformatie

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  $AUC_{0-\infty}$  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 het fase III-NSCLC-registratieonderzoek 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 (1,28 µg/ml,  $n = 108$ ). Dit effect ging samen met een toename van 24% van schijnbare erlotinib plasmaklaring. In een fase I-dosisescalatie-onderzoek 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 dit onderzoek was 1,22 µg/ml ( $n = 17$ ). Zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1.

Gebaseerd op de resultaten van deze farmacokinetische onderzoeken, moeten huidige rokers geadviseerd 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.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

#### Ouderen

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij ouderen.

#### Verminderde 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  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{\max}$  respectievelijk 27.000 ng•h/ml en 805 ng/ml, vergeleken met 29.300 ng•h/ml en 1.090 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.

#### Verminderde 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 geen zijn 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 onderzoek 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 ALAT, ASAT 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 genotoxiciteitsonderzoeken. Carcinogeniteitsonderzoeken die 2 jaar duurden en waarbij erlotinib bij ratten en muizen werd onderzocht met blootstellingen tot hoger dan de therapeutische blootstelling bij de mens (tot het 2-voudige en 10-voudige hoger, gebaseerd op respectievelijk  $C_{max}$  en/of AUC) waren negatief.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumzetmeelglycolaat type A  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat (E470 b)

#### Tabletomhulsel

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

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is geen speciale bewaartemperatuur vereist.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-doordrukstrip met 30 tabletten afgesloten met aluminiumfolie.

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

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

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

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2005

Datum van laatste verlenging: 2 juli 2010

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDEL SVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT 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 OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



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

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 25 mg filmomhulde tabletten  
erlotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

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

Voor oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**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 GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

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

EU/1/05/311/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tarceva 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL 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 GmbH.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 100 mg filmomhulde tabletten  
erlotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

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

Voor oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**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 GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

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

EU/1/05/311/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tarceva 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL 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 GmbH.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tarceva 150 mg filmomhulde tabletten  
erlotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

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

Voor oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**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 GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

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

EU/1/05/311/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tarceva 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL 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 GmbH.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**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 want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- 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 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. Wat is Tarceva en 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. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Tarceva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Tarceva bevat het actieve bestanddeel erlotinib. Tarceva is een middel dat gebruikt wordt om kanker te behandelen door de activiteit van een eiwit, epidermale groeifactor receptor (EGFR) genaamd, te blokkeren. Het is bekend dat dit eiwit betrokken is bij de groei en verspreiding van kankercellen.

Tarceva is bedoeld voor volwassenen. Dit middel kan aan u voorgeschreven zijn als u niet-kleincellige longkanker heeft in een gevorderd stadium. Het kan worden voorgeschreven als eerste behandeling, of als behandeling als uw ziekte grotendeels onveranderd is na de eerste behandeling met chemotherapie, op voorwaarde dat uw kankercellen specifieke EGFR-mutaties hebben. Het kan ook worden voorgeschreven als eerdere chemotherapie niet heeft geholpen om uw ziekte te stoppen.

Dit middel 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 er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

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

- Als u andere geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid erlotinib in uw bloed kunnen verhogen of verlagen of invloed hebben op de werking (bijv. antischimmelmiddelen zoals ketoconazol, proteaseremmers, erytromycine, claritromycine, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, rifampicine, ciprofloxacine, omeprazol, ranitidine, sint-janskruid of proteasoomremmers), neem contact op met uw arts. 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 antistollingsmiddelen gebruikt (geneesmiddelen die helpen om trombose of het klonteren van bloed te voorkomen, zoals warfarine). Tarceva kan de neiging tot bloeden verhogen. Neem contact op met uw arts, hij of zij zal u regelmatig moeten controleren met enkele bloedtesten.
- Als u statines gebruikt (geneesmiddelen die het cholesterol in uw bloed verlagen). Tarceva kan het risico op aan statine gerelateerde spierproblemen verhogen, wat in zeldzame gevallen kan leiden tot ernstige afbraak van de spieren (rhabdomyolyse), wat resulteert in beschadiging aan de nieren, neem contact op met uw arts.
- Als u contactlenzen gebruikt en/of een voorgeschiedenis heeft met oogproblemen zoals ernstig droge ogen, ontsteking van het voorste deel van uw oog (hoornvlies) of zweren waarbij het voorste deel van uw ogen betrokken is, vertel dat dan uw arts.

Zie ook onder “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”.

U dient uw arts te informeren:

- Als 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.
- Als u last heeft van diarree. Uw arts dient u wellicht te behandelen met een middel tegen diarree (bijvoorbeeld loperamide).
- Onmiddellijk als 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.
- Als u ooit problemen heeft gehad met uw lever. Tarceva kan ernstige leverproblemen veroorzaken en sommige gevallen waren dodelijk. Uw arts kan bloedonderzoeken uitvoeren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt om te controleren of uw lever goed functioneert.
- Als u ernstige pijn in de buik, ernstige blaarvorming of loslaten van de huid heeft. Uw arts kan uw behandeling mogelijk onderbreken of stoppen.
- Als u acute of verergerende roodheid en pijn in uw oog heeft, uw oog meer traant, u wazig ziet en/of gevoelig bent voor licht, vertel dat dan uw arts of verpleegkundige meteen omdat u mogelijk urgente behandeling nodig heeft (zie de rubriek Mogelijke bijwerkingen).
- Als u ook een statine gebruikt en onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid, zwakte of krampen ervaart. Uw arts kan uw behandeling mogelijk staken of beeindigen.

Zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.

#### Lever- of nierziekte

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

#### Glucuronidatiestoornis zoals het syndroom van Gilbert

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

#### Roken

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

#### Kinderen en adolescenten

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

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

Gebruikt u naast Tarceva nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

Neem Tarceva niet in met voedsel. Zie ook rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’

### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Tarceva, vertel dit dan direct aan uw arts die dan moet beslissen of de behandeling moet worden voortgezet.

Geef geen borstvoeding als u met Tarceva wordt behandeld en ten minste 2 weken na inname van de laatste tablet.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **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.

### **Tarceva bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **Tarceva bevat een suiker, lactosemonohydraat 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 gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts 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 alveolairkanker 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 gebruikt?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

U kunt meer bijwerkingen hebben en uw arts kan uw behandeling onderbreken.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

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 gebruik 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 ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u last krijgt van één van de onderstaande bijwerkingen. In sommige gevallen kan het nodig zijn dat uw arts de dosis Tarceva verlaagt of de behandeling onderbreekt.

- Diarree en braken (zeer vaak: *komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*). Aanhoudende en ernstige diarree kan leiden tot lage kaliumwaarden in het bloed en een verminderde nierfunctie, met name als u gelijktijdig ook andere chemotherapeutische behandelingen krijgt. Als uw diarree ernstiger wordt of als de diarree aanhoudt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**, omdat het kan zijn dat uw arts u in het ziekenhuis moet behandelen.
- Oogirritatie als gevolg van oogbindvliesontsteking samen met een ontsteking van het hoornvlies (keratoconjunctivitis) (zeer vaak: *komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*), oogbindvliesontsteking (conjunctivitis) en hoornvliesontsteking (keratitis) (vaak: *komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*).
- Vorm van longirritatie, interstitiële longziekte genoemd (soms bij Europese patiënten; vaak bij Japanse patiënten: *komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers in Europa en bij minder dan 1 op de 10 gebruikers in Japan*). Deze ziekte kan ook in verband gebracht worden met natuurlijke progressie van uw medische toestand en kan in sommige gevallen een fatale afloop hebben. Als u klachten ontwikkelt zoals plotselinge moeilijkheden met ademen, samen 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.
- Perforaties in het maag-darmkanaal zijn gemeld (soms: *komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers*). Waarschuw uw arts als u ernstige pijn in uw buik heeft. Waarschuw uw arts ook als u in het verleden maagzweren of een diverticulaire aandoening heeft gehad, omdat dit mogelijk het risico hierop kan verhogen.
- In zeldzame gevallen werd een ontsteking van de lever (hepatitis) waargenomen (*komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers*). Klachten kunnen zijn: een algemeen gevoel van onwel zijn, met of zonder mogelijke geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen), donkere urine, misselijkheid, overgeven en buikpijn. In zeldzame gevallen is leverfalen waargenomen. Dit kan mogelijk dodelijk zijn. Als uw bloedtesten ernstige veranderingen in uw leverfuncties uitwijzen, kan het nodig zijn dat uw arts uw behandeling onderbreekt.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Huiduitslag die kan optreden of kan 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.
- Infectie
- Verlies van eetlust, gewichtsverlies
- Depressie
- Hoofdpijn, verandering in gevoel of doof gevoel in de ledematen
- Moeilijkheden met ademen, hoest
- Misselijkheid
- Mondirritaties



- Maagpijn, gestoorde spijsvertering en flatulentie
- Afwijkingen in de bloedtesten voor leverfunctie
- Jeuk
- Vermoeidheid, koorts en rillingen

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Droge huid
- Haarverlies
- Neusbloedingen
- Bloeding in de maag of de darmen
- Ontstekingsreacties rond de vingernagel
- Infectie van de haarwortels
- Acne
- Scheurtjes in de huid (huidkloven)
- Verminderde nierfunctie (wanneer het wordt voorgeschreven buiten de goedgekeurde indicaties in combinatie met chemotherapie)

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Nierontsteking (nefritis)
- Overmatige hoeveelheid eiwit in de urine (proteïnurie)
- Veranderingen in wimpers
- Overmatige lichaams- en gezichtsbehaarung met een mannelijk beharingspatroon
- Overmatige huidpigmentatie
- Veranderingen in wenkbrauwen
- Broze en loszittende nagels

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Rood gezwollen of pijnlijke handpalmen of voetzolen (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom)

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen** (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Gevallen van ulceraties of perforaties van het hoornvlies
- Ernstige blaarvorming of loslaten van de huid (dit kan een aanwijzing zijn voor het Stevens-johnsonsyndroom)
- Ontsteking van het gekleurde deel van het oog

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel 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 geen speciale bewaartemperatuur nodig.

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 u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof** in dit middel is erlotinib. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg, 100 mg of 150 mg erlotinib (als erlotinib hydrochloride), afhankelijk van de sterkte.
- **De andere stoffen in dit middel** zijn:  
Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat type A, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat (zie ook rubriek 2 voor lactosemonohydraat en natrium).  
Tabletomhulsel: hypromellose, hydroxypropylcellulose, titaniumdioxide, macrogol.

### 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 'T 25' op één zijde gegraveerd en is beschikbaar in verpakkingen van 30 tabletten.

Tarceva 100 mg wordt geleverd als een witte tot geelachtige, ronde, filmomhulde tablet met 'T 100' op één zijde gegraveerd en is beschikbaar in verpakkingen van 30 tabletten.

Tarceva 150 mg wordt geleverd als een witte tot geelachtige, ronde, filmomhulde tablet met 'T 150' op één zijde gegraveerd en is beschikbaar in verpakkingen van 30 tabletten.

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

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

### 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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 117 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).