

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erlotinib Synthon 25 mg, filmomhulde tabletten
Erlotinib Synthon 100 mg, filmomhulde tabletten
Erlotinib Synthon 150 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Erlotinib Synthon 25 mg, filmomhulde tabletten: Eén filmomhulde tablet bevat 25 mg erlotinib (als erlotinibhydrochloride). Eén filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Hulpstof met bekend effect: Iedere filmomhulde tablet bevat 17,7 mg lactosemonohydraat.

Erlotinib Synthon 100 mg, filmomhulde tabletten: Eén filmomhulde tablet bevat 100 mg erlotinib (als erlotinibhydrochloride). Eén filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Hulpstof met bekend effect: Iedere filmomhulde tablet bevat 70,7 mg lactosemonohydraat.

Erlotinib Synthon 150 mg, filmomhulde tabletten: Eén filmomhulde tablet bevat 150 mg erlotinib (als erlotinibhydrochloride). Eén filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Hulpstof met bekend effect: Iedere filmomhulde tablet bevat 106 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Erlotinib Synthon 25 mg, filmomhulde tabletten: Witte, ronde, biconvexe tabletten met 'E9OB' op één zijde en "25" op de andere zijde gegraveerd, met een diameter van ongeveer 6 mm.

Erlotinib Synthon 100 mg, filmomhulde tabletten: Witte, ronde, biconvexe tabletten met een breuklijn op beide zijden, met 'E9OB' op één zijde boven de breuklijn en "100" onder de breuklijn gegraveerd, met een diameter van ongeveer 10 mm. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Erlotinib Synthon 150 mg, filmomhulde tabletten: Witte, ronde, biconvexe tabletten met 'E9OB' op één zijde en "150" op de andere zijde gegraveerd, met een diameter van ongeveer 10,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):

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

Erlotinib Synthon 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.

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

Wanneer Erlotinib Synthron 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:

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

Bij het voorschrijven van Erlotinib Synthron 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 Erlotinib Synthron 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 Erlotinib Synthron is 150 mg, ingenomen ten minste één uur vóór of twee uur na de inname van voedsel.

Patiënten met pancreaskanker

De aanbevolen dagelijkse dosering Erlotinib Synthron 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 Erlotinib Synthron opnieuw te worden bepaald (zie rubriek 5.1).

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

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

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-substraten en modulatoren 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- ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 7-9), in vergelijking met patiënten met een adequate leverfunctie, is voorzichtigheid geboden wanneer Erlotinib Synthron wordt toegediend aan patiënten met leverinsufficiëntie. Dosisvermindering of onderbreken van Erlotinib Synthron dient te worden overwogen als ernstige bijwerkingen optreden. De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (ASAT/SGOT en ALAT/SGPT >5 maal de bovengrens van het normale bereik). Het gebruik van Erlotinib Synthron bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie: De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (serum creatinine concentratie >1,5 maal de bovengrens van het normale bereik). Gebaseerd op farmacokinetische gegevens bleek geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met

een milde of matig-ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Erlotinib Synthron bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie 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 Erlotinib Synthron bij pediatrische 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 Erlotinib Synthron 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 de werkzame stof of voor één 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 Erlotinib Synthron 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

Gevallen van interstitiële longziekte (ILD-achtige) verschijnselen, waaronder fatale gevallen, zijn soms gemeld bij patiënten die erlotinib kregen voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC), pancreaskanker of andere solide tumoren in gevorderd stadium. In de registratiestudie BR.21 in NSCLC, was de incidentie van ILD (0,8%) hetzelfde in zowel de placebo als de erlotinibgroepen. 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 erlotinib 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 erlotinib plus gemcitabinegroep 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 erlotinib-therapie. Versturende 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 erlotinib-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 erlotinib 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 erlotinib en matige tot ernstige diarree moet behandeld worden met bijvoorbeeld 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 erlotinib-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 anorexie, terwijl andere mogelijk verstoord 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 erlotinib-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 erlotinib. Risicofactoren kunnen al aanwezige leverziekte of gelijktijdig toegediende hepatotoxische medicatie zijn. Het periodiek testen van de leverfunctie wordt aanbevolen tijdens de behandeling met erlotinib. De frequentie van controle van de leverfunctie moet worden verhoogd bij patiënten met reeds bestaande leverinsufficiëntie of galwegobstructie. Bij patiënten die symptomen melden die op leverschade kunnen wijzen, moet onmiddellijke klinische evaluatie en meting van leverfunctietesten moet worden uitgevoerd. Toediening van erlotinib moet worden onderbroken als er ernstige veranderingen in de leverfuncties optreden (zie rubriek 4.8). Het wordt niet aanbevolen om erlotinib te gebruiken bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Gastro-intestinale perforatie

In sommige gevallen is waargenomen dat patiënten die erlotinib 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. Erlotinib 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 erlotinib 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, gevoeligheid voor licht, 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 erlotinib 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 erlotinib met voorzichtigheid gebruikt te worden. Het gebruik van contactlenzen is eveneens een risicofactor voor keratitis en ulceratie. Er zijn zeer zeldzame gevallen van corneale perforatie of ulceratie gemeld tijdens het gebruik van erlotinib (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 van de oplosbaarheid bij een pH hoger dan 5. Geneesmiddelen die de pH in het bovenste gedeelte van het maagdarmsstelsel veranderen, zoals protonpompremmers, H₂-antagonisten en antacida, kunnen de oplosbaarheid van erlotinib wijzigen en daardoor ook de biologische beschikbaarheid. Het verhogen van de dosering erlotinib 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 H₂-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 Erlotinib, dienen deze minstens 4 uur vóór of 2 uur na de dagelijkse dosering erlotinib te worden ingenomen.

Hulpstoffen

De tabletten bevatten lactose en dienen niet toegediend te worden aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties 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 erlotinibblootstelling [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% voor respectievelijk 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 erlotinibdosering verlaagd worden.

Voorbehandeling of gelijktijdige toediening met erlotinib resulteerde niet in een wijziging van de klaring van de prototypische CYP3A4-substraten, midazolam en erytromycine, 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 (bijvoorbeeld 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 werkzame stoffen die gemetaboliseerd worden door deze enzymen of die remmers of inductoren zijn van deze enzymen.

Krachtige remmers van CYP3A4-activiteit verminderen erlotinibmetabolisme en verhogen erlotinibplasmaconcentraties. 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 erlotinibblootstelling (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, bijvoorbeeld azol antischimmelmiddelen (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 erlotinibmetabolisme en verminderen significant de erlotinibplasmaconcentraties. 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 erlotinib, resulteerde in een gemiddelde blootstelling aan erlotinib (AUC) van 57,5% van de blootstelling na een enkelvoudige dosis van 150 mg erlotinib zonder behandeling met rifampicine. Gelijktijdige toediening van erlotinib met CYP3A4-inductoren dient daarom te worden vermeden. Voor patiënten die een gelijktijdige behandeling met erlotinib 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 leverfunctie 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 van de veiligheid. Verminderde blootstelling kan ook voorkomen met andere inductoren bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, barbituraten of sint janskruid (*hypericum perforatum*). Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer deze werkzame stoffen 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 erlotinib 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 erlotinib 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 erlotinib bij rokers in vergelijking tot niet-rokers. Derhalve dienen patiënten die nog steeds roken te worden aangemoedigd om zo vroeg mogelijk voor de start van de behandeling met erlotinib 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-transportstelsel voor geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van remmers van P-glycoproteïne (Pgp), bijvoorbeeld 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 bijvoorbeeld 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 erlotinibblootstelling [AUC] en de maximumconcentratie [C_{max}] met respectievelijk 46% en 61%. Er was geen verandering in T_{max} of halfwaardetijd. Gelijktijdige toediening van erlotinib met 300 mg ranitidine, een H₂-receptorantagonist, verminderde de blootstelling aan erlotinib [AUC] en de maximumconcentraties [C_{max}] met respectievelijk 33% en 54%. Het verhogen van de dosering erlotinib bij gelijktijdige toediening met dit soort middelen zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet kunnen compenseren. Wanneer erlotinib echter gespreid werd gedoseerd, 2 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 erlotinib, dienen deze minstens 4 uur vóór of twee uur na de dagelijkse dosering erlotinib te worden ingenomen. Als het gebruik van ranitidine wordt overwogen, dient dit gespreid te geschieden, d.w.z. dat erlotinib minstens 2 uur voor of 10 uur na de ranitidinetoediening 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 klinische studie leidde het gelijktijdige gebruik van erlotinib met carboplatine en paclitaxel tot een toename van de totale platinum AUC₀₋₄₈ 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 nierinsufficiëntie. Er waren geen significante effecten van carboplatine of paclitaxel op de farmacokinetiek van erlotinib.

Erlotinib en capecitabine

Capecitabine kan de erlotinibconcentraties 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.

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 studies die aantonen dat degradatie van EGFR via het proteasoom plaatsvindt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen relevante 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 E erlotinib. Effectieve anticonceptiemethoden moeten 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 erlotinib 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 erlotinib 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 erlotinib is gebaseerd op gegevens van meer dan 1500 patiënten die werden behandeld met ten minste één dosis 150 mg erlotinib als monotherapie en meer dan 300 patiënten die 100 of 150 mg erlotinib kregen in combinatie met gemcitabine.

Niet-kleincellige longkanker (erlotinib 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 erlotinib als eerstelijns therapie voor patiënten met NSCLC met EGFR-activerende mutaties.

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die in onderzoek ML20650 met erlotinib 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”. r

Onderhoudsbehandeling

In twee andere dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken BO18192 (SATURN) en BO25460 (IUNO) werd erlotinib toegediend als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie. Deze onderzoeken werden uitgevoerd bij in totaal 1532 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 erlotinib in de onderzoeken BO18192 en BO25460 waren huiduitslag en diarree.

Tweedelijns- en verderelijnsbehandeling

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (BR.21; erlotinib 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 begin van de diarree was 12 dagen.

Pancreaskanker (erlotinib toegediend in combinatie met gemcitabine):

De meest voorkomende bijwerkingen in het registratie-onderzoek PA.3 bij patiënten met pancreaskanker die 100 mg erlotinib 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 erlotinib 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:

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeerv vaak	infectie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeerv vaak	anorexia, gewichtsverlies
Psychische stoornissen	
Zeerv vaak	depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeerv vaak	neuropathie, hoofdpijn
Oogaandoeningen	
Zeerv vaak	keratoconjunctivitis sicca
Vaak	keratitis, conjunctivitis
Soms	veranderingen in wimpers*
Zeerv zelden	corneale perforaties, corneale ulceraties, uveïtis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeerv vaak	dyspneu, hoesten
Vaak	epistaxis
Zelden	interstitiële longziekte*
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeerv vaak	diarree*, misselijkheid, braken, stomatitis, buikpijn, dyspepsie, flatulentie
Vaak	maagdarmbloeding*

<i>Soms</i>	maagdarmperforaties*
<i>Zelden</i>	pneumatisis intestinalis
Lever- en galaandoeningen	
<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
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<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*
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Soms</i>	nierinsufficiëntie
<i>Zelden</i>	nefritis, proteïnurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<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 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 mineralen-bevattend) te gebruiken.

Diarree

Diarree kan leiden tot dehydratie, 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. ¹	Aanp. ²	Elke	3	4	Stak. ¹	Aanp. ²
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 erlotinib 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). Maagdarmperforaties 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Enkelvoudige orale doses van erlotinib tot 1000 mg bij gezonde proefpersonen en tot 1600 mg bij kankerpatiënten werden verdragen. Herhaalde tweemaal daagse doseringen van 200 mg bij gezonde proefpersonen werden slecht verdragen na slechts een paar dagen van toedienen. Gebaseerd op de gegevens van deze studies kunnen ernstige bijwerkingen zoals diarree, huiduitslag en mogelijk verhoogde activiteit van leveraminotransferasen voorkomen boven de aanbevolen dosering.

Behandeling

Bij vermoeden van overdosering dient erlotinib gestaakt te worden en symptomatische behandeling dient gestart te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: epidermale groeifactor receptor (EGFR) tyrosinekinaseremmer, ATC-code: L01EB02

Werkingsmechanisme

Erlotinib is een epidermale groeifactorreceptor/humane epidermale groeifactorreceptor 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.

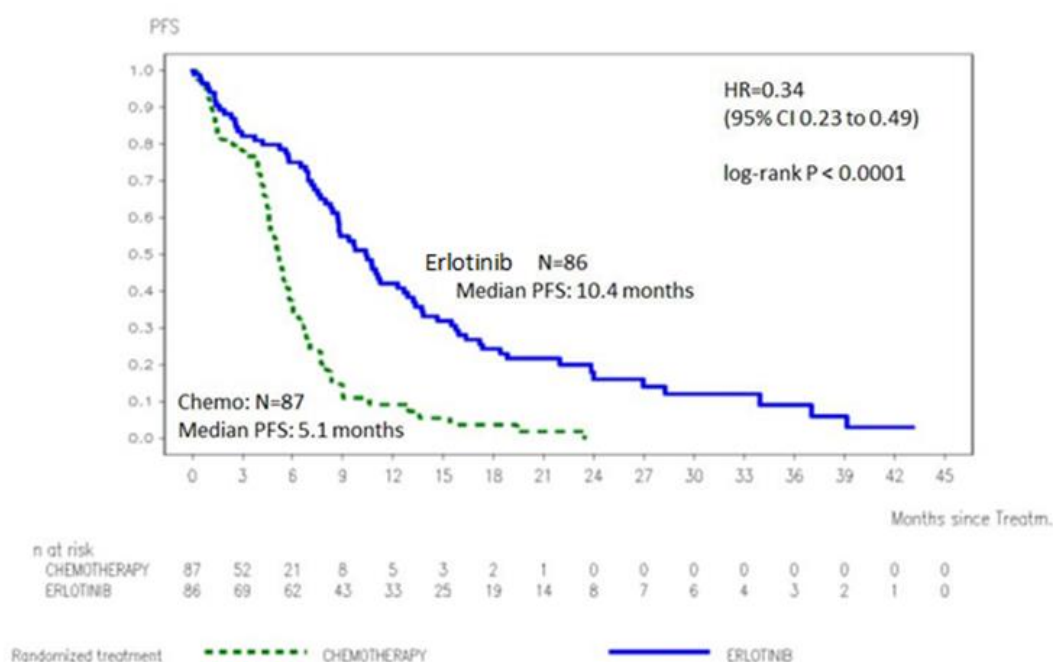
EGFR-mutaties kunnen leiden tot wezenlijke activatie van de anti-apoptotische en proliferatieve signaaltransductieroute. De krachtige werking van erlotinib in het blokkeren van EGFR-gemedieerde signaaltransductie in deze EGFR mutatiepositieve tumoren kan toegeschreven worden aan de sterke binding van 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 voor patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en EGFR-activerende mutaties (Erlotinib Synthon toegediend als monotherapie):

De werkzaamheid van erlotinib als eerstelijnsbehandeling van patiënten met EGFR-activerende mutaties bij NSCLC werd aangetoond in een gerandomiseerde, open-label, fase III-studie (ML20650, EURTAC). Deze studie 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 tyrosinekinasedomein van de EGFR (exon 19 deletie of exon 21 mutatie). Patiënten werden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar Erlotinib Synthon 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 studie ML20650 (EURTAC) (cut-offdatum: april 2012).



Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van erlotinib versus chemotherapie in studie ML20650 (EURTAC).

		Erlotinib	Chemo- therapie	Hazard Ratio (95% BI)	p-waarde
Vooraf geplande interimanalyse (35% van de OS-gegevens) (n=153) Cut-off datum: Aug 2010		n=77	n=76		
	Primaire eindpunt: Progressievrije overleving (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-tyrosinekinaseremmer kreeg. Al deze patiënten, behalve twee, kregen Erlotinib Synthron als vervolgbehandeling.

Onderhoudsbehandeling van NSCLC na eerstelijns chemotherapie (erlotinib toegediend als monotherapie)

De werkzaamheid en veiligheid van erlotinib als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie voor NSCLC werden onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 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 chemotherapiedoublet. Patiënten waren 1:1 gerandomiseerd naar erlotinib 150 mg of placebo oraal eenmaal daags tot progressie van de ziekte. Het primaire eindpunt van de studie omvatte progressievrije overleving (PFS) bij alle patiënten. De demografische en ziektekenmerken bij aanvang van de studie

waren goed verdeeld over de twee behandelarmen. Patiënten met ECOG score > 1, significante hepatische of renale co-morbiditeiten waren niet geïncludeerd in de studie.

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 meerderelijns behandeling met EGFR-tyrosinekinaseremmers.

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 op platinumgebaseerde chemotherapie.

Het doel van het onderzoek was om de totale overleving van eerstelijns onderhoudsbehandeling met erlotinib te vergelijken met erlotinib toegediend ten tijde van ziekteprogressie. Het onderzoek bereikte het primaire eindpunt niet. OS van erlotinib in eerstelijns onderhoudsbehandeling was niet superieur aan erlotinib 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 van PFS liet geen verschil zien tussen erlotinib 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 erlotinib niet aanbevolen in eerstelijns onderhoudsbehandeling in patiënten zonder een EGFR-activerende mutatie.

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

De werkzaamheid en veiligheid van erlotinib als tweede-/derdelijnsbehandeling 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 chemotherapieregime. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd om erlotinib 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 kenmerken 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 erlotinib en placebogroepen hadden een voorafgaande platinumbevattende regime en respectievelijk 36% en 37% van alle patiënten in de erlotinib- en placebogroepen hadden een voorafgaande taxaantherapie ontvangen.

De gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor sterfte in de erlotinib 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 erlotinib en de placebogroepen. De mediane totale overleving was 6,7 maanden in de erlotinibgroep (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 erlotinib op totale overleving was gelijk bij patiënten met bij aanvang een performance status (ECOG) 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-expressiestatus, bedroeg de hazard ratio 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-expressiestatus bedroeg de hazard ratio 0,77 (95% BI 0,61-0,98).

De mediane PFS bedroeg 9,7 weken voor de erlotinibgroep (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 erlotinibgroep 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 erlotinib en de placebogroepen (p = 0,004).

Een overlevingsvoordeel van erlotinib 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 progressieve ziekte was.

Erlotinib resulteerde in symptoomvoordelen 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 erlotinib (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 erlotinib liet geen voordeel in PFS zien ten opzichte van de aanbevolen dosis (respectievelijk 7,00 vs. 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 (erlotinib) toegediend in combinatie met gemcitabine in studie PA.3)

De veiligheid en werkzaamheid van erlotinib 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 erlotinib of placebo eenmaal daags te krijgen volgens een continu schema met gemcitabine IV (1000 mg/m², 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]). Erlotinib of placebo werd eenmaal daags oraal ingenomen tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit. Het primaire eindpunt was overleving.

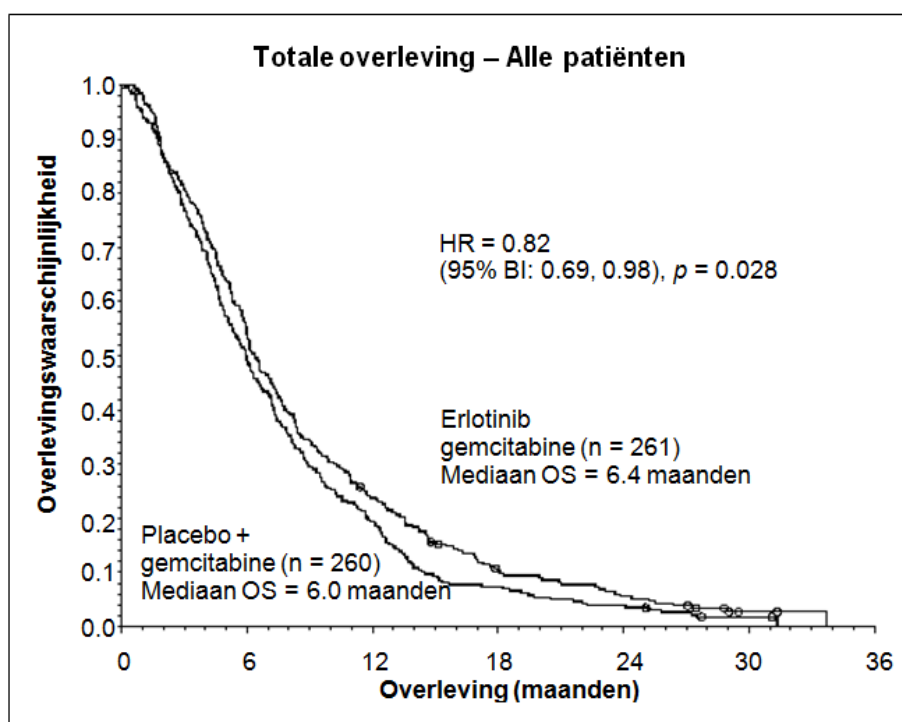
Bij aanvang waren demografische en ziektekenmerken van de patiënten gelijk tussen de twee behandelgroepen, 100 mg erlotinib plus gemcitabine of placebo plus gemcitabine, uitgezonderd van een

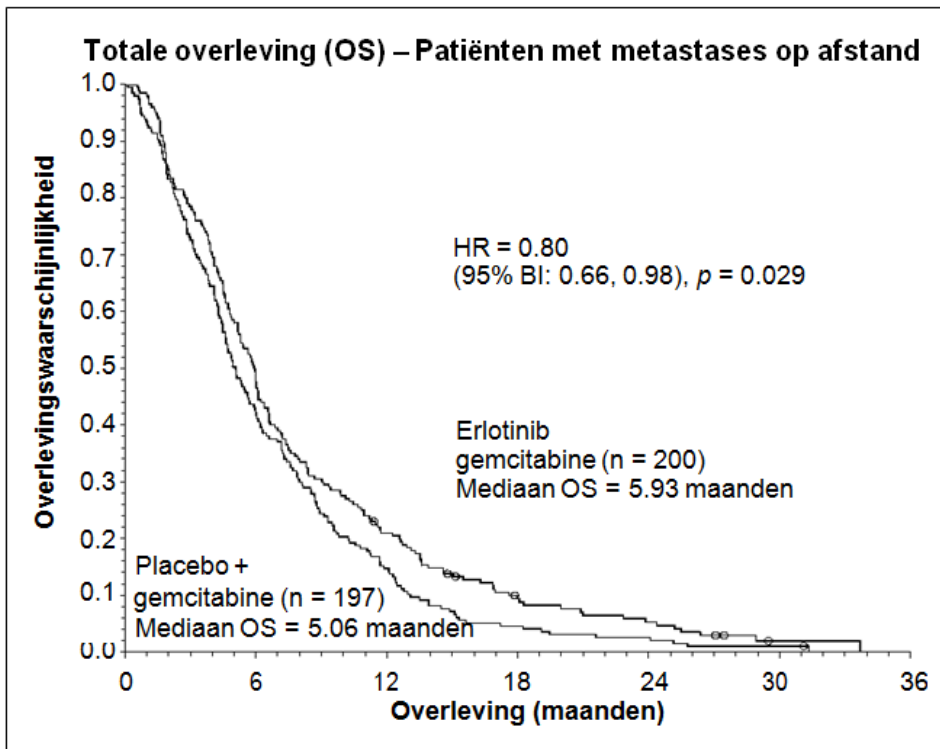
enigszins groter aandeel vrouwen in de erlotinib/gemcitabine arm in vergelijking met de placebo/gemcitabine arm:

Waarden bij aanvang	Erlotinib	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	Erlotinib (maanden)	Placebo (maanden)	Δ (maanden)	BI of Δ	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 kwaliteit van leven en een goede performance status (PS)) meer voordeel van erlotinib kunnen ondervinden. Het voordeel komt voornamelijk voor uit de aanwezigheid van een lage pijnintensiteitsscore.

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 versus 5 maanden, HR: 0,61). 90% van de patiënten die erlotinib 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 erlotinib 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 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 larynxkanker) die 150 mg dagelijkse doses erlotinib 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).

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 acetyleengroep gevolgd door hydrolyse tot het arylcarboxylzuur; en 3) aromatische hydroxylering van de fenyln-acetyleengroep. 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 feces (>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 erlotinib 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. Patiëntfactoren 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 fase III-NSCLC-registratiestudie, bereikten huidige rokers de erlotinib 'steady state' laagste plasmaconcentratie van 0,65 mcg/ml ($n=16$) die ongeveer tweemaal minder was dan bij voormalige rokers of patiënten die nooit eerder hadden gerookt (1,28 mcg/ml, $n=108$). Dit effect ging samen met een toename van 24% van schijnbare erlotinibplasmaklaring. In een fase I-dosisescalatiestudie bij NSCLC patiënten die rookten, duiden de farmacokinetische analyses bij 'steady state' op een dosisproportionele toename van erlotinibblootstelling wanneer de erlotinibdosering werd verhoogd van 150 mg tot de maximaal getolereerde dosering van 300 mg. De 'steady state' laagste plasmaconcentratie bij een 300 mg dosering bij huidige rokers in deze studie was 1,22 mcg/ml ($n=17$). Zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1.

Gebaseerd op de resultaten van deze farmacokinetische studies, dient huidige rokers geadviseerd te worden om te stoppen met roken gedurende het gebruik van erlotinib, 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 studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

Ouderen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij ouderen.

Leverinsufficiëntie

Erlotinib wordt primair geklaard door de lever. Bij patiënten met solide tumoren en met een matig-ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 7-9), was de geometrisch gemiddelde erlotinib AUC_{0-t} 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-ernstige leverinsufficiëntie, 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.

Nierinsufficiëntie

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 bloedcellenparameters 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 pups 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 die twee jaar duurden en waarbij erlotinib bij ratten en muizen werd onderzocht met blootstellingen tot hoger dan de therapeutische blootstelling bij de mens (respectievelijk tot het 2-voudige en 10-voudige hoger, gebaseerd op 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 en calciumwaterstoffosfaat, watervrij

Natriumzetmeel glycolaat

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumlaurilsulfaat

Magnesiumstearaat (E470 b)

Tabletomhulsel:

Hydroxypropylcellulose (E463) Titaniumdioxide (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

oPA/Al/PVC/Al blisterverpakking

Doosjes bevattende 30 tabletten.

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

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

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

Erlotinib Synthon 25 mg, filmomhulde tabletten - RVG 123023

Erlotinib Synthon 100 mg, filmomhulde tabletten- RVG 123024

Erlotinib Synthon 150 mg, filmomhulde tabletten- RVG 123025

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE

VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8 en de opmaak: 26 maart 2024