

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fokleros 100 mg filmsko obložene tablete

Fokleros 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Fokleros 100 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70,7 mg laktoze monohidrata.

Fokleros 150 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 106 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Fokleros 100 mg filmsko obložene tablete: Bele, okrogle, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh, na eni strani imajo tablete vtisnjeno oznako »E9OB« nad razdelilno zarezo in »100« pod razdelilno zarezo, s premerom približno 10 mm. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Fokleros 150 mg filmsko obložene tablete: Bele, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako »E9OB« na eni strani tablete in »150« na drugi strani tablete, s premerom približno 10,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični rak pljuč

Zdravilo Fokleros je indicirano za prvo linijo zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami.

Zdravilo Fokleros je indicirano tudi za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami in stabilno boleznijo po prvi liniji zdravljenja s kemoterapijo.

Zdravilo Fokleros je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije. Pri bolnikih, katerih tumorji nimajo EGFR-aktivirajočih mutacij, je zdravilo Fokleros indicirano le, kadar druga možna zdravljenja niso primerna.

Pri predpisovanju zdravila Fokleros je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem.

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja ali drugih klinično pomembnih učinkov zdravljenja niso dokazali pri bolnikih z (EGFR)-IHC-negativnimi tumorji (IHC – glede na rezultat imunohistokemije [*immunohistochemistry*]; EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik) (glejte poglavje 5.1).

Rak trebušne slinavke

Zdravilo Fokleros je v kombinaciji z gemcitabinom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke.

Pri predpisovanju zdravila Fokleros je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo niso dokazali koristnega vpliva na podaljšanje preživetja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Fokleros mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč

V skladu z odobrenimi indikacijami je treba opraviti testiranje za določanje mutacij EGFR (glejte poglavje 4.1).

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Fokleros je 150 mg, ki ga je potrebno vzeti najmanj eno uro pred ali dve uri po zaužitju hrane.

Bolniki z rakom trebušne slinavke

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Fokleros je 100 mg, ki ga je potrebno vzeti najmanj eno uro pred ali dve uri po zaužitju hrane, v kombinaciji z gemcitabinom (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin, indikacija rak trebušne slinavke).

Pri bolnikih, pri katerih se kožni izpuščaji v prvih 4 do 8 tednih zdravljenja ne pojavijo, je treba ponovno pretehtati nadaljnje zdravljenje z zdravilom Fokleros (glejte poglavje 5.1).

Kadar je potrebno odmerek prilagoditi, ga je treba zmanjševati v korakih po 50 mg (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Fokleros je na voljo v jakostih 100 mg in 150 mg.

Pri sočasnem jemanju substratov in modulatorjev CYP3A4 bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Erlotinib se izloča z jetrno presnovo in žolčem. Čeprav je bila izpostavljenost erlotinibu pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) in bolnikih z ustreznim delovanjem jeter podobna, je pri dajanju zdravila Fokleros bolnikom z okvaro jeter potrebna previdnost. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Fokleros. Varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter (AST/SGOT in ALT/SGPT > 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) niso proučevali. Uporaba zdravila Fokleros pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih z okvaro ledvic (koncentracija kreatinina v serumu > 1,5-kratnik zgornje meje normalne vrednosti) niso proučevali. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Fokleros pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost erlotiniba za odobrene indikacije pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Fokleros pri otrocih ni priporočljiva.

Kadilci

Dokazano je, da kajenje zmanjša izpostavljenost erlotinibu za 50 do 60 %. Največji odmerek erlotiniba, ki so ga bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so med zdravljenjem kadili, še prenašali, je bil 300 mg. Odmerek 300 mg v drugi liniji zdravljenja po neuspešni kemoterapiji pri bolnikih, ki so nadaljevali s kajenjem, ni pokazal boljše učinkovitosti v primerjavi s priporočenim odmerkom 150 mg. Podatki o varnosti so bili med odmerkoma 300 mg in 150 mg primerljivi; vendar pa je bilo pri bolnikih, ki so prejeli večji odmerek erlotiniba, številčno večja pojavnost izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske. Bolnikom kadilcem je treba svetovati, naj prenehajo s kajenjem (glejte poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na erlotinib ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Določanje statusa mutacij EGFR

Pri odločanju o uporabi zdravila Fokleros v prvi liniji zdravljenja ali za vzdrževalno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega raka pljuč je pomembno, da se določi bolnikov status mutacij EGFR.

V skladu z lokalno medicinsko prakso je treba uporabiti validiran, robusten, zanesljiv in občutljiv test z vnaprej določenim pragom za pozitivnost in dokazano uporabnostjo za določanje statusa mutacij EGFR z uporabo bodisi tumorske DNA, pridobljene iz vzorca tkiva, ali krožeče proste DNA (cfDNA – *circulating free DNA*), pridobljene iz vzorca krvi (plazme).

Če uporabite test za plazemsko cfDNA in je rezultat za aktivirajoče mutacije negativen, zaradi možnih lažno negativnih rezultatov tega testa opravite tudi test tkiva, v kolikor je to mogoče.

Kadilci

Bolnikom, ki kadijo, je treba svetovati, naj prenehajo s kajenjem, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih zmanjšane v primerjavi s plazemskimi koncentracijami pri nekadilcih. Verjetno je, da je stopnja zmanjšanja klinično pomembna (glejte poglavja 4.2, 4.5, 5.1 in 5.2).

Intersticijska bolezen pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli erlotinib za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, raka trebušne slinavke ali drugih napredovalih solidnih tumorjev, so občasno poročali o dogodkih, podobnih intersticijski bolezni pljuč (ILD – *interstitial lung disease*), vključno s smrtnimi primeri. V ključni študiji BR.21 pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč je bila incidenca intersticijske bolezni pljuč (0,8 %) enaka v skupini, ki je prejela placebo, in v skupini, ki je prejela erlotinib. V metaanalizi randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanj nedrobnoceličnega raka pljuč (brez študij faze I in študij faze II z eno skupino, ker tam ni bilo kontrolnih skupin) je bila incidenca dogodkov, podobnih intersticijski bolezni pljuč, pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom, 0,9 % v primerjavi z 0,4 % pri bolnikih iz kontrolnih skupin. V študiji pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, v kombinaciji z gemcitabinom, je bila incidenca dogodkov, podobnih intersticijski bolezni pljuč, 2,5 % v skupini, ki je prejela erlotinib in gemcitabin, v primerjavi z 0,4 % v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin. Diagnoze, o katerih so poročali pri bolnikih, pri katerih je obstajal sum na dogodke, povezane z intersticijsko boleznijo pljuč, so vključevale pneumonitis, radiacijski pneumonitis, preobčutljivostni pneumonitis, intersticijsko pljučnico, intersticijsko bolezen pljuč, obliterativni bronhioelitis, pljučno fibrozo, akutni respiratorni distressni sindrom (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*), alveolitis in infiltracijo pljuč. Simptomi so se pojavili od nekaj dni do več mesecev po začetku zdravljenja z erlotinibom. Pogosto so bili prisotni tudi dejavniki, ki lahko pripomorejo k nastanku teh bolezni, kot so sočasna ali predhodna kemoterapija, predhodna radioterapija, predhodno obstoječa parenhimska pljučna bolezen, metastatska pljučna bolezen ali pljučne okužbe. Pri bolnikih iz študij, izvedenih na

Japonskem, so opazili višjo incidenco intersticijske bolezni pljuč (približno 5 %, z 1,5-% umrljivostjo).

Pri bolnikih, pri katerih se akutno pojavijo novi in/ali poslabšajo nepojasneni pljučni simptomi, kot so dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, je treba zdravljenje z erlotinibom prekiniti, dokler ni znana diagnoza. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z erlotinibom in gemcitabinom, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava toksičnosti, ki je podobna intersticijski bolezni pljuč. Če je ugotovljena intersticijska bolezen pljuč, je potrebno erlotinib ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Driska, dehidracija, neravnovesje elektrolitov in odpoved ledvic

Pri približno 50 % bolnikov, ki so se zdravili z erlotinibom, se je pojavila driska (vključno z zelo redkimi primeri, ki so se končali s smrtjo). Zmerno do hudo drisko je potrebno zdraviti z npr. loperamidom. V nekaterih primerih bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. V kliničnih študijah so odmerke zmanjševali v korakih po 50 mg. Zmanjševanja odmerkov po 25 mg niso proučili. V primeru hude ali dolgotrajne driske, navzee, anoreksije ali bruhanja, povezanih z dehidracijo, je treba zdravljenje z erlotinibom prekiniti in dehidracijo ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.8). O hipokaliemiji in odpovedi ledvic (vključno s smrtnimi primeri) so poročali redko. V nekaterih primerih je bil vzrok huda dehidracija zaradi driske, bruhanja in/ali anoreksije, pri drugih pa je k nastanku pripomogla sočasno prejeta kemoterapija. Posebno pri bolnikih z dejavniki tveganja (zlasti s sočasno kemoterapijo in jemanjem drugih zdravil, simptomi ali boleznimi ali drugimi dejavniki, vključno z visoko starostjo) moramo, če je driska huda ali dolgotrajna oziroma vodi v dehidracijo, zdravljenje z erlotinibom prekiniti in bolnikom zagotoviti intenzivno intravensko rehidracijo. Dodatno je treba pri bolnikih s prisotnim tveganjem za razvoj dehidracije spremljati delovanje ledvic in serumske elektrolite, vključno s kalijem.

Hepatotoksičnost

Pri uporabi erlotiniba so poročali o resnih primerih z zdravilom povzročene okvare jeter (DILI – *drug induced liver injury*), vključno s hepatitisom, akutnim hepatitisom in odpovedjo jeter (vključno s smrtnimi primeri). Dejavniki tveganja lahko vključujejo predhodno obstoječo bolezen jeter ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil. Med zdravljenjem z erlotinibom je priporočljivo redno spremljanje delovanja jeter. Pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jeter ali biliarno obstrukcijo je treba delovanje jeter nadzirati pogosteje. Bolnike, ki navajajo simptome, ki lahko nakazujejo na okvaro jeter, je treba hitro klinično oceniti in pri njih opraviti teste delovanja jeter. Dajanje erlotiniba je treba prekiniti, če so spremembe delovanja jeter hude (glejte poglavje 4.8). Uporaba erlotiniba pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni priporočljiva.

Perforacije v prebavilih

Bolniki, ki prejemajo erlotinib, imajo večje tveganje za razvoj perforacij v prebavilih, ki so jih opazili občasno (vključno z nekaterimi primeri, ki so se končali s smrtjo). Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zavirajo angiogenezo, kortikosteroide, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in/ali kemoterapijo na osnovi taksanov, ali so v preteklosti imeli peptični ulkus ali divertikularno bolezen, je tveganje večje. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi perforacija v prebavilih, je treba zdravljenje z erlotinibom dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Bulozne in ekfoliativne kožne bolezni

Poročali so o primerih kožnih bolezni z mehurji in luščenjem kože, vključno z zelo redkimi primeri, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z erlotinibom je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolniku pojavijo hude oblike mehurjev ali luščenja kože. Pri bolnikih s kožnimi boleznimi z mehurji in luščenjem kože je treba preveriti prisotnost okužbe kože in jih zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami.

Očesne bolezni

Bolniki, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na keratitis in so lahko akutni ali se poslabšujejo: vnetje očesa, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, bolečine v očesu in/ali rdeče oči, se morajo takoj obrniti na specialista oftalmologije. V primeru, da je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje z erlotinibom prekiniti ali ukiniti. V primeru, da se postavi

diagnoza keratitisa, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih nadaljnjega zdravljenja. Erlotinib je treba pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli keratitis, ulcerativni keratitis ali zelo suhe oči, uporabljati previdno. Uporaba kontaktnih leč je prav tako dejavnik tveganja za keratitis in ulceracijo. Med uporabo erlotiniba so zelo redko poročali o primerih perforacije ali ulceracije roženice (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo učinkovitost erlotiniba, medtem ko močni zaviralci CYP3A4 lahko povečajo toksičnost. Sočasnemu zdravljenju s temi zdravili se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Druge oblike interakcij

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, kot so zaviralci protonske črpalke, H₂ antagonisti in antacidi, lahko spremenijo topnost erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka erlotiniba ob sočasnem dajanju takih zdravil nadomestilo zmanjšano izpostavljenost. Kombinaciji erlotiniba in zaviralcev protonske črpalke se je treba izogibati. Učinki sočasnega dajanja erlotiniba in H₂ antagonistov ali antacidov niso znani, vendar je zmanjšana biološka uporabnost verjetna, zato se je treba sočasnemu dajanju teh kombinacij izogibati (glejte poglavje 4.5). Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z erlotinibom potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku erlotiniba.

Pomožne snovi

Tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Erlotinib in drugi substrati CYP

Erlotinib je močan zaviralec CYP1A1, srednje močan zaviralec CYP3A4 in CYP2C8, kot tudi močan zaviralec glukuronidacije z UGT1A1 *in vitro*.

Fiziološki pomen močne inhibicije CYP1A1 ni znan, saj se v človeških tkivih CYP1A1 izraža v zelo majhni meri.

Ko so erlotinib dajali skupaj s ciprofloksacinom, srednje močnim zaviralcem CYP1A2, se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] značilno povečala za 39 %, sprememba maksimalne koncentracije (C_{max}) pa ni bila statistično značilna. Podobno se je izpostavljenost aktivnemu presnovku [AUC] povečala za približno 60 %, C_{max} pa za 48 %. Klinični pomen tega povečanja ni znan. Pri kombinaciji ciprofloksacina ali močnega zaviralca CYP1A2 (npr. fluvoksamina) z erlotinibom je potrebna previdnost. V primeru pojava neželenih učinkov, povezanih z erlotinibom, se lahko odmerek erlotiniba zmanjša.

Predhodno ali sočasno zdravljenje z erlotinibom ni spremenilo očistka prototipov substratov CYP3A4, midazolama in eritromicina, vendar pa je do 24 % zmanjšalo peroralno biološko uporabnost midazolama. V drugi klinični študiji erlotinib ni vplival na farmakokinetiko paklitaksela, substrata CYP3A4/2C8, ki so ga dajali sočasno. Pomemben vpliv na očistek drugih substratov CYP3A4 zato ni verjeten.

Inhibicija glukuronidacije lahko povzroči interakcije z zdravili, ki so substrati UGT1A1 in se izločajo samo po tej poti. Bolniki z majhnim izražanjem UGT1A1 ali genetskimi motnjami glukuronidacije (npr. Gilbertova bolezen) imajo lahko povečane koncentracije bilirubina v serumu in jih je treba zdraviti pazljivo.

Erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, primarno s CYP3A4 in v manjši meri s CYP1A2. Presnova erlotiniba zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih in CYP1B1 v tumorskih tkivih, ter lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba. Z učinkovinami, ki se presnavljajo s temi encimi, jih zavirajo ali pa so njihovi induktorji, lahko pride do interakcij.

Močni zaviralci aktivnosti CYP3A4 zmanjšajo presnovo erlotiniba in zvečajo koncentracije erlotiniba v plazmi. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola (200 mg peroralno dvakrat na dan 5 dni) povzročila povečano izpostavljenost erlotinibu (86 % AUC in 69 % C_{max}). Pri sočasnem jemanju erlotiniba in močnih zaviralcev CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), zaviralci proteaz, eritromicin ali klaritromicin, je zato potrebna previdnost. Če je potrebno, se mora odmerek erlotiniba zmanjšati, še posebno pri pojavu toksičnosti.

Močni induktorji aktivnosti CYP3A4 zvečajo presnovo erlotiniba in pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije erlotiniba. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg peroralno enkrat na dan 7 dni) povzročila 69-% zmanjšanje mediane AUC erlotiniba. Po sočasnem dajanju rifampicina z enim odmerkom 450 mg erlotiniba je povprečna izpostavljenost erlotinibu (AUC) znašala 57,5 % njene vrednosti po enem odmerku 150 mg erlotiniba brez sočasnega zdravljenja z rifampicinom. Sočasnemu dajanju erlotiniba in induktorjev CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z erlotinibom in močnim induktorjem CYP3A4, kot je rifampicin, je treba razmisliti o povečanju odmerka do 300 mg ob skrbnem spremljanju njihove varnosti (vključno z ledvičnim in jetrnim delovanjem ter serumskimi elektroliti). Če bolnik ta odmerek dobro prenaša več kot 2 tedna, se lahko razmisli o nadaljnjem povečanju odmerka na 450 mg ob skrbnem spremljanju varnosti. Zmanjšana izpostavljenost se lahko pojavi tudi z drugimi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, barbiturati ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Če te učinkovine kombiniramo z erlotinibom, je potrebna previdnost. Kadar je mogoče, je treba razmisliti tudi o drugih načinih zdravljenja, ki ne vključujejo močnega spodbujanja aktivnosti CYP3A4.

Erlotinib in kumarinski antikoagulanti

Pri bolnikih, ki so prejeli erlotinib, so poročali o medsebojnem delovanju s kumarinskimi antikoagulanti, vključno z varfarinom, ki je vodilo do povišanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR – *international normalized ratio*) in krvavitve, ki so se v nekaterih primerih končale s smrtnim izidom. Bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba redno spremljati protrombinski čas ali INR.

Erlotinib in statini

Sočasno zdravljenje z erlotinibom in statinom lahko poveča tveganje za miopatijo, povzročeno s statini, vključno z rhabdomiolizo, kar so opazili redko.

Erlotinib in kadilci

Izsledki študije o farmakokinetičnih interakcijah so pokazali, da so bili po aplikaciji erlotiniba pri kadilcih v primerjavi z nekadilci pomembno zmanjšane AUC_{∞} (2,8-krat), C_{max} (1,5-krat) in plazemske koncentracije po 24 urah (9-krat). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj kajenje opustijo čim prej pred začetkom zdravljenja z erlotinibom, saj bodo sicer plazemske koncentracije zmanjšane. Na podlagi podatkov iz študije CURRENTS ni videti dokazov za kakršno koli korist večjega odmerka 300 mg erlotiniba v primerjavi s priporočenim odmerkom 150 mg pri aktivnih kadilcih. Podatki o varnosti so bili med odmerkoma 300 mg in 150 mg primerljivi; vendar pa je bilo pri bolnikih, ki so prejeli večji odmerek erlotiniba, številčno večja pojavnost izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske (glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.1 in 5.2).

Erlotinib in zaviralci P-glikoproteina

Erlotinib je substrat P-glikoproteina, prenašalca učinkovin. Sočasna uporaba zaviralcev P-gp, kot sta ciklosporin in verapamil, lahko vodi v spremenjeno porazdelitev in/ali spremenjeno izločanje erlotiniba. Posledice tega medsebojnega delovanja na npr. toksičnost za CŽS niso znane. V takih primerih je

potrebna previdnost.

Erlotinib in zdravila, ki spremenijo pH

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, lahko spremenijo topnost erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Sočasna uporaba erlotiniba z omeprazolom, zaviralcem protonske črpalke, je zmanjšala izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 46 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 61 %. Spremembe t_{max} ali razpolovnega časa ni bilo. Sočasna uporaba erlotiniba in 300 mg ranitidina, antagonist receptorjev H_2 , je zmanjšala izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 33 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 54 %. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka erlotiniba ob sočasnem dajanju takih zdravil nadomestilo zmanjšano izpostavljenost. Ko pa so erlotinib dajali ločeno, to je 2 uri pred ali 10 ur po odmerku 150 mg ranitidina (ki so ga bolniki jemali dvakrat na dan), se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] zmanjšala samo za 15 %, maksimalna koncentracija [C_{max}] pa samo za 17 %. Učinka antacidov na absorpcijo erlotiniba niso proučevali, vendar je ta lahko zmanjšana, kar vodi v nižje plazemske koncentracije.

Kombinaciji erlotiniba in zaviralca protonske črpalke se je tako treba izogibati. Če menite, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z erlotinibom potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku erlotiniba. Če razmišljamo o uporabi ranitidina, moramo zdravili jemati ločeno: erlotinib je treba vzeti najmanj 2 uri pred ali 10 ur po odmerku ranitidina.

Erlotinib in gemcitabin

V študiji faze Ib ni bilo pomembnih učinkov gemcitabina na farmakokinetiko erlotiniba, prav tako ni bilo pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko gemcitabina.

Erlotinib in karboplatin/paklitaksel

Erlotinib poveča koncentracijo platine. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba s karboplatinom in paklitakselom povečala celokupno AUC_{0-48} platine za 10,6 %. Čeprav je razlika statistično značilna, je zaradi njene majhnosti ne štejemo za klinično pomembno. V klinični praksi lahko obstajajo drugi dejavniki, ki vodijo k večji izpostavljenosti karboplatinu, kot je npr. okvara ledvic. Pomembnih učinkov karboplatina ali paklitakselna na farmakokinetiko erlotiniba ni bilo.

Erlotinib in kapecitabin

Kapecitabin lahko poveča koncentracijo erlotiniba. Ko so erlotinib dajali v kombinaciji s kapecitabinom, je prišlo do statistično značilnega povečanja AUC in mejnega povečanja C_{max} erlotiniba v primerjavi z vrednostmi, ki so jih opazili v drugi študiji, kjer so erlotinib dajali samostojno. Pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko kapecitabina ni bilo.

Erlotinib in zaviralci proteasomov

Zaradi mehanizma delovanja lahko od zaviralcev proteasomov, vključno z bortezomibom, pričakujemo, da vplivajo na učinek zaviralcev EGFR, vključno z erlotinibom. Takšen vpliv podpira majhno število kliničnih podatkov in predkliničnih študij, ki kažejo na s proteasomi povzročen razpad EGFR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi erlotiniba pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale znakov teratogenosti ali nenormalnosti pri kotitvi. Vendar pa škodljivega učinka na nosečnost ni mogoče izključiti, ker so študije na podganah in kuncih pokazale povečano smrtnost zarodkov oziroma plodov (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z erlotinibom ne zanosijo. Med zdravljenjem in še najmanj 2 tedna po zaključku zdravljenja je treba uporabljati zanesljive kontracepcijske metode. Pri nosečnicah se lahko zdravljenje nadaljuje le, če korist za mater upravičuje tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se erlotinib izloča v materino mleko. Študije za oceno vpliva erlotiniba na nastajanje mleka ali njegovo prisotnost v mleku doječih mater niso bile izvedene. Ker možen škodljiv vpliv na dojenega otroka ni znan, naj doječe matere med zdravljenjem z erlotinibom in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila ne dojijo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale znakov vpliva na plodnost. Vendar pa škodljivega učinka na plodnost ni mogoče izključiti, ker so študije na živalih pokazale vpliv na reproduktivne parametre (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene, vendar pa erlotiniba ne povezujejo s poslabšanjem mentalnih sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Varnost erlotiniba so vrednotili na osnovi podatkov pri več kot 1500 bolnikih, ki so prejeli najmanj en 150-miligramski odmerek erlotiniba kot samostojno zdravilo, in več kot 300 bolnikih, ki so prejeli 100 mg ali 150 mg erlotiniba v kombinaciji z gemcitabinom.

Incidenca neželenih učinkov erlotiniba iz kliničnih preskušanj, o katerih so poročali pri erlotinibu samem ali v kombinaciji s kemoterapijo, je povzeta glede na stopnjo izrazitosti po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI-CTC – *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) v preglednici 1. O navedenih neželenih učinkih so poročali pri najmanj 10 % bolnikov (v skupini, zdravljeni z erlotinibom) in so se pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom, pojavljali pogosteje (≥ 3 %) kot v primerjalni skupini. Drugi neželeni učinki, vključno s tistimi iz drugih študij, so povzeti v preglednici 2.

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj (preglednica 1) in drugi neželeni učinki (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih razvrstitve MedDRA. Za vsak neželeni učinek zdravila je določena ustrezna kategorija pogostnosti, ki temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Nedrobnocelični rak pljuč (erlotinib kot samostojno zdravljenje)

Prva linija zdravljenja pri bolnikih z EGFR mutacijami

V odprti, randomizirani študiji faze III ML20650, ki je vključevala 154 bolnikov, so varnost erlotiniba v prvi liniji zdravljenja proučevali pri 75 bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami. Novih varnostnih signalov pri teh bolnikih niso ugotovili.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom, v študiji ML20650, sta bila kožni izpuščaj (katera koli stopnja 80 %) in driska (katera koli stopnja 57 %); po izrazitosti jih je bila večina stopnje 1/2 in zdravljenje ni bilo potrebno. Kožni izpuščaj stopnje 3 se je pojavil pri 9 % bolnikov, driska stopnje 3 pa pri 4 % bolnikov. Kožnega izpuščaja in driske stopnje 4 niso opazili. Zdravljenje z erlotinibom so zaradi kožnega izpuščaja oziroma driske ukiniteli pri 1 % bolnikov. Odmerek je bilo potrebno spremeniti (prekinitve ali zmanjšanje) pri 11 % zaradi kožnega izpuščaja in pri 7 % zaradi driske.

Vzdrževalno zdravljenje

V dveh drugih dvojno slepih, randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah faze III, BO18192 (SATURN) in BO25460 (IUNO), so erlotinib dajali kot vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji. Ti študiji so izvedli pri skupno 1532 bolnikih z napredovalim, ponavljajočim se ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po standardni kemoterapiji na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja, pri čemer novih varnostnih signalov niso ugotovili.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom, v študijah BO18192 in BO25460, sta bila kožni izpuščaj (BO18192: vse stopnje: 49,2 %, stopnja 3: 6,0 %; BO25460: vse stopnje: 39,4 %, stopnja 3: 5,0 %) in driska (BO18192: vse stopnje: 20,3 %, stopnja 3: 1,8 %; BO25460: vse stopnje: 24,2 %, stopnja 3: 2,5 %). Kožnega izpuščaja ali driske stopnje 4 niso opazili v nobeni od študij. Zdravljenje z erlotinibom so v študiji BO18192 zaradi kožnega izpuščaja ukiniti pri 1 % bolnikov in zaradi driske pri < 1 % bolnikov, v študiji BO25460 pa zaradi kožnega izpuščaja ali driske niso ukiniti zdravljenja pri nobenem bolniku. Odmerek je bilo v študiji BO18192 potrebno spremeniti (prekinitev ali zmanjšanje) pri 8,3 % bolnikov zaradi kožnega izpuščaja in pri 3 % bolnikov zaradi driske, v študiji BO25460 pa pri 5,6 % bolnikov zaradi kožnega izpuščaja in pri 2,8 % bolnikov zaradi driske.

Druga in nadaljnje linije zdravljenja

V randomizirani, dvojno slepi študiji (BR.21; erlotinib dan v drugi liniji zdravljenja) sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, kožni izpuščaj (75 %) in driska (54 %). Večina jih je bila glede na jakost stopnje 1/2 in je minila brez zdravljenja. Kožni izpuščaj stopnje 3/4 se je pojavil pri 9 % bolnikov, driska stopnje 3/4 pa pri 6 % bolnikov, ki so prejeli erlotinib. V obeh primerih je bilo zdravljenje v študiji treba prekiniti pri 1 % bolnikov. Odmerek je bilo zaradi kožnega izpuščaja treba zmanjšati pri 6 % bolnikov, zaradi driske pa pri 1 % bolnikov. V študiji BR.21 je bila mediana časa do pojava kožnega izpuščaja 8 dni, do pojava driske pa 12 dni.

Na splošno se kožni izpuščaj kaže kot blag ali zmeren eritematozni in papulopustulozni izpuščaj, ki se lahko pojavi ali poslabša na delih, ki so izpostavljeni soncu. Za bolnike, ki so izpostavljeni soncu, je priporočljiva uporaba zaščitnih oblačil in/ali zaščitne kreme za sončenje (npr. na osnovi mineralov).

Rak trebušne slinavke (erlotinib v kombinaciji z gemcitabinom)

Najbolj pogosti neželeni učinki v ključni študiji PA.3 pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli 100 mg erlotiniba in gemcitabin, so bili utrujenost, kožni izpuščaj in driska. V skupini, ki je prejela erlotinib in gemcitabin, so o kožnem izpuščaju in driski, obeh stopnje 3/4, poročali pri 5 % bolnikov za vsakega izmed neželenih učinkov. Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 10 dni, do pojava driske pa 15 dni. Zaradi kožnega izpuščaja in driske so odmerek zmanjšali pri 2 % bolnikov in zdravljenje ukinito pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli erlotinib in gemcitabin.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki se se pojavili pri ≥ 10 % bolnikov v študijah BR.21 (zdravljenih z erlotinibom) in PA.3 (zdravljenih z erlotinibom in gemcitabinom), in neželeni učinki, ki se se pojavili pogosteje (≥ 3 %) kot pri placebo v študijah BR.21 (zdravljenih z erlotinibom) in PA.3 (zdravljenih z erlotinibom in gemcitabinom)

Stopnja po lestvici NCI-CTC	Erlotinib (BR.21) N = 485			Erlotinib (PA.3) N = 259			Kategorija pogostnosti največje incidence
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4	
Navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%	
Infekcijske in parazitske bolezni okužba*	24	4	0	31	3	< 1	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje anoreksija	52	8	1	-	-	-	zelo pogosti

zmanjšanje telesne mase	-	-	-	39	2	0	zelo pogosti
<i>Očesne bolezni</i>							
suhi keratokonjunktivitis	12	0	0	-	-	-	zelo pogosti
konjunktivitis	12	< 1	0	-	-	-	zelo pogosti
<i>Psihiatrične motnje</i>							
depresija	-	-	-	19	2	0	zelo pogosti
<i>Bolezni živčevja</i>							
nevropatija	-	-	-	13	1	< 1	zelo pogosti
glavobol	-	-	-	15	< 1	0	zelo pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>							
dispneja	41	17	11	-	-	-	zelo pogosti
kašelj	33	4	0	16	0	0	zelo pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>							
driska**	54	6	< 1	48	5	< 1	zelo pogosti
navzea	33	3	0	-	-	-	zelo pogosti
bruhanje	23	2	< 1	-	-	-	zelo pogosti
stomatitis	17	< 1	0	22	< 1	0	zelo pogosti
bolečina v trebuhu	11	2	< 1	-	-	-	zelo pogosti
dispepsija	-	-	-	17	< 1	0	zelo pogosti
flatulenca	-	-	-	13	0	0	zelo pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>							
kožni izpuščaj***	75	8	< 1	69	5	0	zelo pogosti
pruritus	13	< 1	0	-	-	-	zelo pogosti
suha koža	12	0	0	-	-	-	zelo pogosti
alopecija	-	-	-	14	0	0	zelo pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>							
utrujenost	52	14	4	73	14	2	zelo pogosti
pireksija	-	-	-	36	3	0	zelo pogosti
rigor	-	-	-	12	0	0	zelo pogosti

* Hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje so vključevale pljučnico, sepso in celulitis.

** Lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in odpoved ledvic.

*** Kožni izpuščaj vključuje dermatitis, podoben aknam.

- Ustreza odstotku pod pragom.

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov glede na pogostnost

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana ⁸
Očesne bolezni		keratitis, konjunktivitis ¹	spremembe trepalnic ²		perforacije roženice, ulceracije roženice, uveitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa	intersticijska bolezen pljuč ³			
Bolezni prebavil	driska ⁷	krvavitve v prebavilih ^{4,7}	perforacije v prebavilih ⁷	črevesna pnevmatoza		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalnosti testov jetrne funkcije ⁵			odpoved jeter ⁶ , hepatitis		akutni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	alopecija, suha koža ¹ , paronihija, folikulitis, akne/	hirsutizem, spremembe obrvi, krhki nohti in odstopanje	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije	Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermaln	

		akneiformni dermatitis, fisure na koži	nohtov, blage reakcije na koži, kot je hiperpigmentacija		a nekroliza ⁷	
Bolezni sečil		ledvična insuficienca ¹	nefritis ¹ , proteinurija ¹			

¹ V kliničnem preskušanju PA.3.

² Vključno z vraščenimi trepalnicami, povečano rastjo in odebelitvijo trepalnic.

³ Vključno s smrtnimi primeri pri bolnikih, ki so prejeli erlotinib za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč ali drugih napredovalih solidnih tumorjev (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih na Japonskem so opazili višjo incidenco (glejte poglavje 4.4).

⁴ V kliničnih študijah so bili nekateri primeri povezani s sočasnim jemanjem varfarina, nekateri primeri pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.5).

⁵ Vključno z zvišano alanin aminotransferazo [ALT], aspartat aminotransferazo [AST] in bilirubinom. Zvišanja so bila zelo pogosta v kliničnem preskušanju PA.3 ter pogosta v kliničnem preskušanju BR.21. Večinoma so bili primeri nenormalnosti blagi do zmerni, prehodne narave ali povezani z jetrnimi metastazami.

⁶ Vključno s smrtnimi primeri. Dejavniki tveganja lahko vključujejo predhodno obstoječo bolezen jeter ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

⁷ Vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

⁸ Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Zdrave osebe so dobro prenašale enkratne peroralne odmerke erlotiniba do 1.000 mg, bolniki z rakom pa do 1.600 mg. Zdrave osebe so ponavljajoče dajanje odmerka 200 mg dvakrat na dan slabo prenašale že po nekaj dneh jemanja. Na osnovi podatkov teh študij se lahko pri odmerkih, ki so večji od priporočenega, pojavijo resni neželeni učinki, kot so driska, kožni izpuščaj in morda povečanje aktivnosti jetrnih aminotransferaz.

Obvladovanje

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba erlotinib ukiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EB02

Mehanizem delovanja

Erlotinib je zaviralec tirozin kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik/humanega receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 1 (EGFR, prav tako poznan kot HER1). Erlotinib močno zavira znotrajcelično fosforilacijo EGFR. EGFR se izraža na celični površini normalnih in rakavih celic. V nekliničnih modelih zaviranje fosfotirozina EGFR povzroči zastoj in/ali smrt celice.

Mutacije EGFR lahko vodijo v bistveno aktivacijo anti-apoptotičnih in proliferacijskih signalnih poti. Veliko učinkovitost erlotiniba pri blokadi z EGFR posredovanega signaliziranja v tumorjih, pozitivnih na EGFR mutacije, lahko pripišemo trdni vezavi erlotiniba na vezavno mesto za ATP v mutirani kinazni domeni EGFR. Zaradi blokade nadaljnjega signaliziranja (*downstream-signaling*) se proliferacija celic ustavi in preko intrinzične apoptotične poti se sproži celična smrt. Regresijo tumorjev so opazili v mišjih modelih z izraženimi EGFR-aktivirajočimi mutacijami.

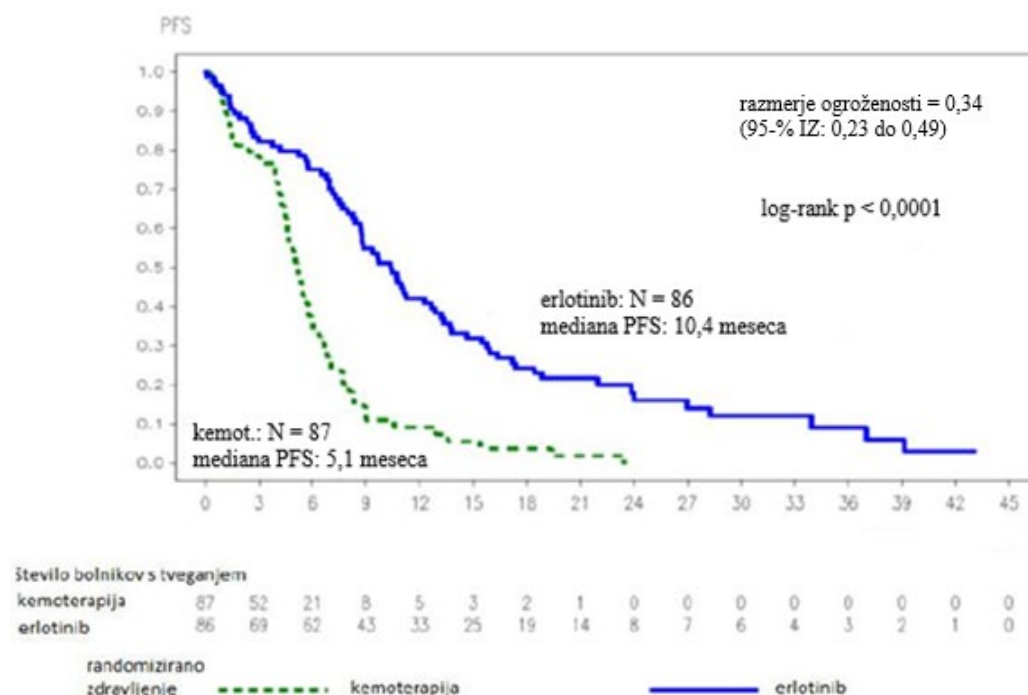
Klinična učinkovitost

Prva linija zdravljenja nedrobnoceličnega raka pljuč za bolnike z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (erlotinib kot samostojno zdravljenje)

Učinkovitost erlotiniba v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami pri nedrobnoceličnem raku pljuč je bila dokazana v odprti, randomizirani študiji faze III (ML20650, EURTAC). V študijo so bili vključeni bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (stopnja IIIB in IV), ki za napredovalo bolezen niso prejeli predhodne kemoterapije ali kakršne koli druge sistemske protitumorne terapije in pri katerih so bile prisotne mutacije v tirozin kinazni domeni EGFR (delecija eksona 19 ali mutacija eksona 21). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 v skupino, ki je prejela 150 mg erlotiniba na dan, in v skupino, ki je prejela do 4 cikle kemoterapevtskega dvojčka na osnovi platine.

Primarni cilj študije je bila raziskovalčeva ocena preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – *progression free survival*). Rezultati o učinkovitosti so povzeti v preglednici 3.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni v preskušanju ML20650 (EURTAC) (podatki, zbrani do aprila 2012)



Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti erlotiniba v primerjavi s kemoterapijo v preskušanju ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Kemoterapija	Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	Vrednost p
Vnaprej načrtovana vmesna analiza (s 35 % podatkov za celokupno preživetje) (N = 153) podatki do avgusta 2010		N = 77	N = 76		
	Primarni cilj študije: preživetje brez napredovanja bolezni (mediana v mesecih)*				
	raziskovalčeva ocena**	9,4	5,2	0,42 [0,27–0,64]	p < 0,0001
	neodvisni pregled **	10,4	5,4	0,47 [0,27–0,78]	p = 0,003
Eksplorativna analiza (s 40 % podatkov za celokupno preživetje) (N = 173) podatki do januarja 2011	Najboljši celokupni odgovor na zdravljenje (popolni odgovor, delni odgovor)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Celokupno preživetje (meseči)	22,9	18,8	0,80 [0,47–1,37]	p = 0,4170
Posodobljena analiza (z 62 % podatkov za celokupno preživetje) (N = 173) podatki do aprila 2012		N = 86	N = 87		
	Preživetje brez napredovanja bolezni (mediana v mesecih), raziskovalčeva ocena	9,7	5,2	0,37 [0,27–0,54]	p < 0,0001
	Najboljši celokupni odgovor na zdravljenje (popolni odgovor, delni odgovor)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	Celokupno preživetje (meseči)	19,3	19,5	1,04 [0,65–1,68]	p = 0,8702
Posodobljena analiza (z 62 % podatkov za celokupno preživetje) (N = 173) podatki do aprila 2012		N = 86	N = 87		
	Preživetje brez napredovanja bolezni (mediana v mesecih)	10,4	5,1	0,34 [0,23–0,49]	p < 0,0001
	Celokupno preživetje *** (meseči)	22,9	20,8	0,93 [0,64–1,36]	p = 0,7149

* Opazili so 58-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt.

** Celokupna skladnost med oceno raziskovalca in odbora za neodvisni pregled je bila 70 %.

*** Visok odstotek bolnikov (82 %) iz skupine, ki je prejela kemoterapijo, je zdravljenje nadaljevalo z zaviralcem tirozin kinaze EGFR, od tega so vsi razen 2 zdravljenje nadaljevali z erlotinibom.

Vzdrževalno zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč po kemoterapiji v prvi liniji (erlotinib kot samostojno zdravljenje)

Učinkovitost in varnost erlotiniba v vzdrževalnem zdravljenju po kemoterapiji v prvi liniji pri nedrobnoceličnem raku pljuč so proučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju (BO18192, SATURN). V študijo je bilo vključenih 889 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih bolezni po 4 ciklih kemoterapije na osnovi platine s kombinacijo dveh kemoterapevtikov ni napredovala. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 v skupino, ki je prejela 150 mg erlotiniba, in v skupino, ki je prejela placebo, peroralno enkrat na dan, do napredovanja bolezni. Primarni cilj študije je vključeval preživetje

brez napredovanja bolezni (PFS) pri vseh bolnikih. Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile v obeh zdravljenih skupinah podobne. Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG višje od 1 (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*) ter bolniki s hudimi ledvičnimi ali jetrnimi obolenji niso bili vključeni v študijo.

Ta študija je pokazala korist za celotno populacijo pri preživetju brez napredovanja bolezni (primarni cilj študije) (razmerje ogroženosti = 0,71, $p < 0,0001$) in pri celokupnem preživetju (sekundarni cilj študije) (razmerje ogroženosti = 0,81, $p = 0,0088$). Največjo korist pa so opazili pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami ($N = 49$), za katere je bila eksplorativna analiza določena vnaprej, in pri katerih je bila korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni precejšnja (razmerje ogroženosti = 0,10, 95-% interval zaupanja: 0,04–0,25; $p < 0,0001$), razmerje ogroženosti za celokupno preživetje pa 0,83 (95-% interval zaupanja: 0,34–2,02). 67 % bolnikov, ki so prejeli placebo v podskupini z EGFR-pozitivnimi tumorji, je prejelo drugo ali nadaljnjo linijo zdravljenja z zaviralcem tirozin kinaze EGFR (EGFR-TKI).

Študijo BO25460 (IUNO) so izvedli pri 643 bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, katerih tumorji niso imeli EGFR-aktivirajočih mutacij (delecije eksona 19 ali mutacije eksona 21 L858R) in pri katerih po štirih ciklih kemoterapije na osnovi platine ni prišlo do napredovanja bolezni.

Namen študije je bil primerjati celokupno preživetje pri vzdrževalnem zdravljenju z erlotinibom v prvi liniji z dajanjem erlotiniba v času napredovanja bolezni. Primarni cilj študije ni bil dosežen. Pri bolnikih, katerih tumorji niso imeli EGFR-aktivirajočih mutacij, celokupno preživetje pri vzdrževalnem zdravljenju z erlotinibom v prvi liniji v primerjavi z zdravljenjem z erlotinibom v drugi liniji ni bilo boljše (HR = 1,02, 95-% interval zaupanja: 0,85–1,22; $p = 0,82$). V preživetju brez napredovanja bolezni (sekundarni cilj študije) razlike med erlotinibom in placebom v vzdrževalnem zdravljenju ni bilo (HR = 0,94, 95-% interval zaupanja: 0,80–1,11; $p = 0,48$).

Na podlagi podatkov iz študije BO25460 (IUNO) uporaba erlotiniba ni priporočljiva za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja bolnikov brez EGFR-aktivirajočih mutacij.

Zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije (erlotinib kot samostojno zdravljenje)

Učinkovitost in varnost erlotiniba v drugi/tretji liniji zdravljenja sta bili dokazani v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju (BR.21), ki je vključevalo 731 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1 v skupino, ki je prejela 150 mg erlotiniba, in v skupino, ki je prejela placebo, peroralno enkrat na dan. Cilji preskušanja so bili celokupno preživetje (OS – *overall survival*), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*), odgovor na zdravljenje, trajanje odgovora, čas do poslabšanja simptomov, povezanih z rakom pljuč (kašelj, dispneja in bolečina), ter varnost. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje.

Demografske značilnosti so bile med obema zdravljenima skupinama dobro uravnotežene. Približno dve tretjini bolnikov sta bili moškega spola, ena tretjina je imela pred začetkom zdravljenja splošno stanje zmogljivosti po ECOG 2, 9 % pa jih je imelo splošno stanje zmogljivosti po ECOG 3. Terapijo, ki je vključevala platino, je predhodno prejelo 93 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela erlotinib, in 92 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Terapijo, ki je vključevala taksane, je predhodno prejelo 36 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela erlotinib, in 37 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Prilagojeno razmerje ogroženosti (HR – *hazard ratio*) za smrt v skupini, ki je jemala erlotinib, je v primerjavi s placebo skupino znašalo 0,73 (95-% interval zaupanja: 0,60–0,87) ($p = 0,001$). Odstotek preživelih bolnikov je pri 12 mesecih v skupini, ki je jemala erlotinib, znašal 31,2 %, v placebo skupini pa 21,5 %. Mediana celokupnega preživetja je bila v skupini, ki je jemala erlotinib, 6,7 meseca (95-%

interval zaupanja; 5,5–7,8 meseca), v primerjavi s 4,7 meseca v placebo skupini (95-% interval zaupanja; 4,1–6,3 meseca).

Učinek na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov. Učinek erlotiniba na celokupno preživetje je bil podoben pri bolnikih z izhodišnim stanjem zmogljivosti (ECOG) 2–3 (HR = 0,77, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0) ali 0–1 (HR = 0,73, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9), bolnikih moškega spola (HR = 0,76, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9) ali bolnicah (HR = 0,80, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,1), bolnikih, mlajših od 65 let (HR = 0,75, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9), ali starejših bolnikov (HR = 0,79, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0), bolnikih z enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,76, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0) ali več kot enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,75, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0), belcih (HR = 0,79, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0) ali Azijcih (HR = 0,61, 95-% interval zaupanja: 0,4–1,0), bolnikih z adenokarcinomom (HR = 0,71, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9) ali skvamoznim karcinomom (HR = 0,67, 95-% interval zaupanja: 0,5–0,9), toda ne pri bolnikih z drugimi histologijami (HR = 1,04, 95-% interval zaupanja: 0,7–1,5), bolnikih s stadijem bolezni ob diagnozi IV (HR = 0,92, 95-% interval zaupanja: 0,7–1,2) ali stadijem bolezni ob diagnozi < IV (HR = 0,65, 95-% interval zaupanja: 0,5–0,8). Bolnikom, ki niso nikoli kadili, je erlotinib veliko bolj koristil (HR preživetja = 0,42, 95-% interval zaupanja: 0,28–0,64) kakor bolnikom, ki še kadijo ali so kadili (HR = 0,87, 95-% interval zaupanja: 0,71–1,05).

Pri 45 % bolnikov z znanim statusom ekspresije EGFR je bilo za bolnike z EGFR-pozitivnimi tumorji razmerje ogroženosti 0,68 (95-% interval zaupanja: 0,49–0,94), za bolnike z EGFR-negativnimi tumorji pa 0,93 (95-% interval zaupanja: 0,63–1,36) (status ekspresije EGFR so določili z imunohistokemijo, z uporabo EGFR pharmDx kita, kjer so bili kot EGFR-negativni definirani tisti, pri katerih je bilo obarvanih manj kot 10 % tumorskih celic). Pri preostalih 55 % bolnikov z neznanim statusom ekspresije EGFR je bilo razmerje ogroženosti 0,77 (95-% interval zaupanja: 0,61–0,98).

Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila v skupini, ki je jemala erlotinib, 9,7 tedna (95-% interval zaupanja: 8,4–12,4 tedna), v primerjavi z 8,0 tedni v placebo skupini (95-% interval zaupanja: 7,9–8,1 tedna).

Objektivni odgovor na zdravljenje po kriterijih RECIST (RECIST – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) je v skupini, ki je jemala erlotinib, znašal 8,9 % (95-% interval zaupanja: 6,4–12,0). Prvih 330 bolnikov so ocenili centralno (odziv na zdravljenje 6,2 %); 401 bolnikov pa so ocenili raziskovalci (odziv na zdravljenje 11,2 %).

Mediana trajanja odgovora je bila 34,3 tedna v razponu od 9,7 do 57,6 tedna. Delež bolnikov, ki so dosegli popolni odgovor, delni odgovor ali stabilno bolezen, je znašal 44,0 % v skupini, ki je jemala erlotinib, in 27,5 % v skupini, ki je jemala placebo ($p = 0,004$).

Koristen vpliv erlotiniba na podaljšanje preživetja so opazili tudi pri bolnikih, ki niso dosegli objektivnega odgovora na zdravljenje (po kriterijih RECIST). To je bilo dokazano z razmerjem ogroženosti za smrt 0,82 (95-% interval zaupanja: 0,68–0,99) pri bolnikih, pri katerih je bil najboljši odgovor stabilna bolezen ali napredovanje bolezni.

V primerjavi s placebom je erlotinib signifikantno podaljšal čas do poslabšanja simptomov kašlja, dispneje in bolečine.

V dvojno slepi, randomizirani študiji faze III (MO22162, CURRENTS), v kateri so primerjali dva odmerka erlotiniba (300 mg v primerjavi s 150 mg) pri kadilcih (povprečno 38 škatel-let) z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč v drugi liniji zdravljenja po neuspešni kemoterapiji, odmerek 300 mg erlotiniba v primerjavi s priporočenim odmerkom ni pokazal koristi glede preživetja brez napredovanja bolezni (7,00 tednov proti 6,86 tednov).

Vsi sekundarni cilji učinkovitosti so bili skladni s primarnim ciljem študije in razlik v celokupnem preživetju prav tako niso ugotovili pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg in 150 mg erlotiniba na dan (HR = 1,03, 95-% interval zaupanja: 0,80–1,32). Podatki o varnosti so bili med odmerkoma 300 mg in 150 mg primerljivi; vendar pa je bilo pri bolnikih, ki so prejeli večji odmerek erlotiniba, številčno večja

incidenca izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske. Na podlagi podatkov iz študije CURRENTS ni videti dokazov za kakršno koli korist večjega odmerka 300 mg erlotiniba v primerjavi s priporočenim odmerkom 150 mg pri aktivnih kadilcih.

Bolniki v tej študiji niso bili izbrani glede na status mutacij EGFR. Glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.2.

Rak trebušne slinavke (erlotinib v kombinaciji z gemcitabinom v študiji PA.3)

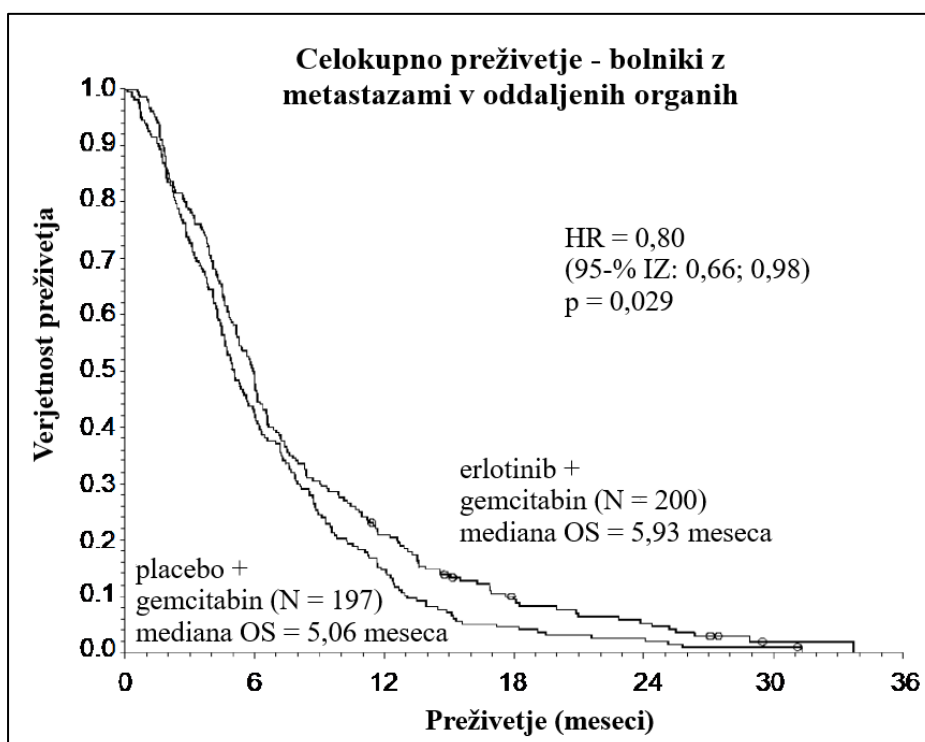
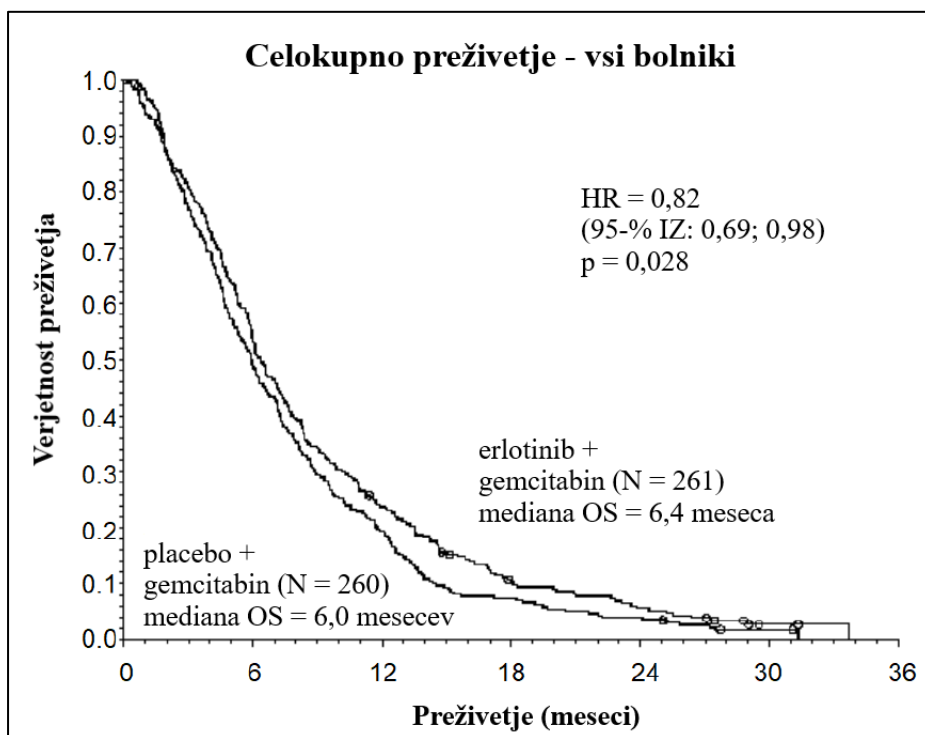
Učinkovitost in varnost erlotiniba v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje v prvi liniji so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim, neresektabilnim ali metastatskim rakom trebušne slinavke. Bolniki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela erlotinib, in v skupino, ki je prejela placebo, enkrat na dan neprekinjeno, v kombinaciji z gemcitabinom intravensko (1.000 mg/m², cikel 1: na 1., 8., 15., 22., 29., 36. in 43. dan 8-tedenskega cikla; cikel 2 in nadaljnji cikli: 1., 8. in 15. dan 4-tedenskega cikla [za odobreni odmerek in shema za raka trebušne slinavke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin]). Erlotinib ali placebo so bolniki jemali peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj študije je bilo celokupno preživetje.

Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah, v skupini, ki je prejela 100 mg erlotiniba in gemcitabin, ter v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, z izjemo nekoliko višjega deleža žensk v skupini, ki je prejela erlotinib in gemcitabin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in gemcitabin.

Pred začetkom zdravljenja	Erlotinib	Placebo
ženski spol	51 %	44 %
stanje zmogljivosti po ECOG 0 pred začetkom zdravljenja	31 %	32 %
stanje zmogljivosti po ECOG 1 pred začetkom zdravljenja	51 %	51 %
stanje zmogljivosti po ECOG 2 pred začetkom zdravljenja	17 %	17 %
metastatska bolezen pred začetkom zdravljenja	77 %	76 %

Preživetje so vrednotili v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – *intent to treat*), na osnovi podatkov o preživetju, ki so jih dobili iz sledenja. Izsledki so prikazani v spodnji preglednici (izsledki za skupini bolnikov z metastatsko in lokalno napredovalo boleznijo so iz eksplorativne analize podskupin).

Izid	Erlotinib (meseči)	Placebo (meseči)	Razlika (Δ) (meseči)	Interval zaupanja za Δ	HR	Interval zaupanja za HR	Vrednost p
celotna populacija							
mediana celokupnega preživetja	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
povprečno celokupno preživetje	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
populacija z metastatsko boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
povprečno celokupno preživetje	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
populacija z lokalno napredovalo boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
povprečno celokupno preživetje	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			



V *post-hoc* analizi so ugotovili, da imajo lahko bolniki z ugodnim kliničnim stanjem pred začetkom zdravljenja (nizka jakost bolečine, dobra kakovost življenja in dobro stanje zmogljivosti) večjo korist od zdravljenja z erlotinibom. Največji vpliv na korist ima nizka vrednost jakosti bolečine.

V *post-hoc* analizi so bolniki, ki so se zdravili z erlotinibom in pri katerih se je pojavil kožni izpuščaj, imeli daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, pri katerih se izpuščaj ni pojavil (mediana celokupnega preživetja 7,2 meseca v primerjavi s 5 meseci, razmerje ogroženosti 0,61). Pri 90 %

bolnikov, ki so se zdravili z erlotinibom, se je kožni izpuščaj pojavil v prvih 44 dneh. Mediana časa do pojava izpuščaja je bila 10 dni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z erlotinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri indikacijah nedrobnocelični rak pljuč in rak trebušne slinavke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju so maksimalne koncentracije erlotiniba v plazmi dosežene v približno 4 urah. Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala oceno absolutne biološke uporabnosti 59 %. Hrana lahko poveča izpostavljenost po peroralnem odmerku.

Porazdelitev

Erlotinib ima srednji navidezni volumen porazdelitve 232 l in se porazdeljuje v tumorska tkiva pri ljudeh. V študiji štirih bolnikov (trije so imeli nedrobnoceličnega raka pljuč, eden pa raka grla), ki so prejeli erlotinib peroralno v odmerku 150 mg enkrat na dan, so po kirurškem izrezu v vzorcih tumorjev na 9. dan zdravljenja koncentracije erlotiniba znašale v povprečju 1185 ng/g tkiva. To je ustrezalo 63 % (razpon 5–161 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Primarni aktivni presnovki so bili v tumorjih prisotni v koncentracijah, ki so v povprečju znašale 160 ng/g tkiva. To je ustrezalo 113 % (razpon 88–130 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Vežava na plazemske beljakovine znaša približno 95 %. Erlotinib se veže na serumski albumin in alfa-1 kisli glikoprotein (AAG – *alpha 1-acid glycoprotein*).

Biotransformacija

Erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, v glavnem s CYP3A4, v manjši meri pa tudi s CYP1A2. Presnova zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih, CYP1B1 v tumorskem tkivu ter tako lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba.

Znane so tri glavne poti presnove: 1) O-demetilacija ene stranske verige ali obeh, ki mu sledi oksidacija v karboksilno kislino; 2) oksidacija acetilenske skupine, ki ji sledi hidroliza v aril-karboksilno kislino; 3) aromatska hidroksilacija fenilacetilenske skupine. Primarna presnovka erlotiniba OSI-420 in OSI-413, ki nastaneta z O-demetilacijo katere koli stranske verige, imata primerljivo učinkovitost z erlotinibom v nekliničnih *in vitro* metodah in *in vivo* tumorskih modelih. V plazmi sta prisotna v koncentracijah, manjših od 10 % koncentracije erlotiniba, in kažeta podobno farmakokinetiko kakor erlotinib.

Izločanje

Erlotinib se po peroralni aplikaciji v glavnem izloča v obliki presnovkov z blatom (> 90 %), v manjšem obsegu pa tudi preko ledvic (približno 9 %). Manj kot 2 % peroralno zaužitega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki. Populacijska farmakokinetična analiza je pri 591 bolnikih, ki so prejeli le erlotinib, pokazala srednji navidezni očistek 4,47 l/uro z mediano razpolovnega časa 36,2 ure. Čas do dosega plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja bi bil po tej oceni približno 7 do 8 dni.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih povezav med predvidenim navideznim očistkom in bolnikovo starostjo, telesno maso, spolom ali etničnim poreklom. Dejavniki, ki so bili pri bolniku povezani s farmakokinetiko erlotiniba, so bili serumski celokupni bilirubin, koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina in trenutno kajenje. Zvišane serumske koncentracije celokupnega bilirubina in koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina so bile povezane z zmanjšanjem očistka erlotiniba. Klinični pomen teh razlik ni znan. Pri kadilcih je bila hitrost izločanja erlotiniba

večja. To so dokazali v farmakokinetični študiji pri zdravih osebah, nekadilcih in kadilcih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 150 mg erlotiniba. Geometrijska sredina C_{max} je bila 1056 ng/ml pri nekadilcih in 689 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem za kadilce glede na nekadilce 65,2 % (95-% interval zaupanja: 44,3–95,9; $p = 0,031$). Geometrijska sredina $AUC_{0-\infty}$ je bila 18726 ng•h/ml pri nekadilcih in 6718 ng•h/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 35,9 % (95-% interval zaupanja: 23,7–54,3; $p < 0,0001$). Geometrijska sredina C_{24h} je bila 288 ng/ml pri nekadilcih in 34,8 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 12,1 % (95-% interval zaupanja: 4,82–30,2; $p = 0,0001$).

V ključni študiji faze III pri nedrobnoceličnem raku pljuč je bila najmanjša koncentracija erlotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so med zdravljenjem kadili, 0,65 µg/ml ($N = 16$), kar je bilo približno 2-krat manj kot pri nekdanjih kadilcih ali bolnikih, ki niso nikoli kadili (1,28 µg/ml, $N = 108$). Temu učinku se je pridružilo tudi povečanje navideznega plazemskega očistka erlotiniba za 24 %. V študiji faze I s povečevanjem odmerka pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč so farmakokinetične analize v stanju dinamičnega ravnotežja pri bolnikih, ki so kadili, pokazale od odmerka odvisno povečanje izpostavljenosti erlotinibu, ko se je odmerek erlotiniba povečeval iz 150 mg do največjega odmerka, ki so ga še prenašali, 300 mg. Najmanjša plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 300 mg pri kadilcih je bila v tej študiji 1,22 µg/ml ($N = 17$). Glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1.

Na osnovi rezultatov farmakokinetičnih študij je treba kadilcem svetovati, naj med zdravljenjem z erlotinibom prekinijo s kajenjem, saj so sicer lahko plazemske koncentracije zmanjšane.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da lahko prisotnost opioida poveča izpostavljenost za približno 11 %.

Izvedli so še drugo populacijsko farmakokinetično analizo na osnovi podatkov o erlotinibu, pridobljenih pri 204 bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli erlotinib in gemcitabin. Ta analiza je pokazala, da so sopspremljivke, ki vplivajo na očistek erlotiniba, pri bolnikih iz študije pri raku trebušne slinavke zelo podobne opaženim v prejšnji farmakokinetični analizi z enim zdravilom. Novih učinkov sopspremljivk niso opazili. Sočasno dajanje gemcitabina ni imelo vpliva na plazemski očistek erlotiniba.

Pediatrična populacija

Specifičnih študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Starejši bolniki

Specifičnih študij pri starejših bolnikih niso izvedli.

Okvara jeter

Erlotinib se v glavnem izloča preko jeter. Pri bolnikih s solidnimi tumorji in zmerno okvaro jeter (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) je bila geometrijska sredina AUC_{0-t} erlotiniba 27000 ng•h/ml in C_{max} erlotiniba 805 ng/ml, v primerjavi z AUC_{0-t} 29300 ng•h/ml in C_{max} 1090 ng/ml pri bolnikih z ustreznim delovanjem jeter, vključno z bolniki s primarnim rakom jeter ali metastazami v jetrih. Čeprav je bila C_{max} pri bolnikih z zmerno okvaro jeter statistično značilno manjša, se ta razlika ne smatra za klinično pomembno. Podatkov glede vpliva hude okvare delovanja jeter na farmakokinetiko erlotiniba ni. V populacijski farmakokinetični analizi so bile zvečane serumske koncentracije celokupnega bilirubina povezane z manjšo hitrostjo izločanja erlotiniba.

Okvara ledvic

Erlotinib in njegovi presnovki se ne izločajo v velikem obsegu preko ledvic, saj se jih po enkratnem odmerku v urin izloči manj kot 9 %. V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembne povezave med očistkom erlotiniba in očistkom kreatinina, vendar pa za bolnike s kreatininskim očistkom < 15 ml/min podatkov ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinki večkratnega odmerjanja, ki so jih opazili pri vsaj eni živalski vrsti ali v študiji, so bili učinki na roženico (atrofija, ulceracija), kožo (folikularna degeneracija in vnetje, rdečina in alopecija), jajčnike (atrofija), jetra (nekroza jeter), ledvice (renalna papilarna nekroza in tubularna dilatacija) in gastrointestinalni trakt (zakasnelo praznjenje želodca in driska). Parametri rdečih krvnih celic so bili nižani, parametri belih krvnih celic, v glavnem nevtrofilcev, pa so bili zvišani. Opazili so z zdravljenjem povezana zvišanja ALT, AST in bilirubina. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila močno pod primerljivo stopnjo klinične izpostavljenosti.

Glede na mehanizem delovanja obstaja možnost, da bi erlotinib lahko imel teratogeno delovanje. Podatki iz reproduktivnih toksikoloških testov pri podganah in kuncih pri odmerkih blizu maksimalnemu prenosljivemu odmerku in/ali toksičnemu odmerku za samice kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja (embriotoksičnost pri podganah, resorpcija zarodka in fetotoksičnost pri kuncih) in razvoj (zmanjšana rast mladičev in preživetje pri podganah). Niso pa našli dokazov za teratogenost in vpliv na plodnost. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti, primerljivi s klinično.

Erlotinib se v običajnih študijah genotoksičnosti ni izkazal kot genotoksičen. Dvoletne študije kancerogenosti z erlotinibom, ki so jih izvedli na podganah in miših, so bile negativne do izpostavljenosti, ki je presegla humano terapevtsko izpostavljenost (do 2-krat višje za podgane in do 10-krat višje za miši, glede na C_{max} in/ali AUC).

Pri podganah so po obsevanju z UV-žarki opazili blago fototoksično kožno reakcijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza in brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
natrijev karboksimetilškrob
kolidni, brezvodni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

oPA/Al/PVC/Al pretisni omot
Kartonska škatla vsebuje 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02941/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 10. 2022
Datum zadnjega podaljšanja: 5. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 2. 2023