

1. IME ZDRAVILA

Erlotinib Teva B.V. 25 mg filmsko obložene tablete
 Erlotinib Teva B.V. 100 mg filmsko obložene tablete
 Erlotinib Teva B.V. 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 25-mg filmsko obložena tableta vsebuje 20,9 mg laktoze.
 Ena 100-mg filmsko obložena tableta vsebuje 83,8 mg laktoze.
 Ena 150-mg filmsko obložena tableta vsebuje 125,7 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Erlotinib Teva B.V. 25 mg filmsko obložene tablete: Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, premera 6 mm, na eni strani z vrezano oznako A105.

Zdravilo Erlotinib Teva B.V. 100 mg filmsko obložene tablete: Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, premera 10 mm, na eni strani z vrezano oznako A116.

Zdravilo Erlotinib Teva B.V. 150 mg filmsko obložene tablete: Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, premera 11 mm, na eni strani z vrezano oznako A127.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični rak pljuč:

Zdravilo Erlotinib Teva B.V. je indicirano za prvo linijo zdravljenja bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami.

Zdravilo Erlotinib Teva B.V. je indicirano tudi za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami in stabilno boleznijo po kemoterapiji v prvi liniji zdravljenja.

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

Pri predpisovanju zdravila Erlotinib Teva B.V. 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-negativnimi tumorji (glede na rezultat imunohistokemije; EGFR - receptor za epidermalni rastni dejavnik) (glejte poglavje 5.1).

Rak trebušne slinavke:

Zdravilo Erlotinib Teva B.V. je v kombinaciji z gemcitabinom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke.

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

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja niso dokazali za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Erlotinib Teva B.V. 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 Erlotinib Teva B.V. je 150 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem.

Bolniki z rakom trebušne slinavke

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Erlotinib Teva B.V. je 100 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem, v kombinaciji z gemcitabinom (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin, indikacija rak trebušne slinavke). Pri bolnikih, pri katerih se kožni izpuščaj v prvih 4 do 8 tednih zdravljenja ne pojavi, je treba ponovno pretehtati nadaljnje zdravljenje z zdravilom Erlotinib Teva B.V. (glejte poglavje 5.1).

Kadar je potrebno odmerek prilagoditi, ga je treba zmanjševati v korakih po 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Erlotinib Teva B.V. je na voljo v jakostih 25 mg, 100 mg in 150 mg.

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

Jetрна okvara

Erlotinib se izloča z jetrno presnovo in žolčem. Čeprav je bila izpostavljenost erlotinibu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) in bolnikih z ustreznim delovanjem jeter podobna, je pri dajanju zdravila Erlotinib Teva B.V. bolnikom z jetrno okvaro potrebna previdnost. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Erlotinib Teva B.V. Varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo (AST/SGOT in ALT/SGPT > petkratna zgornja meja normalne vrednosti) niso proučevali. Uporaba zdravila Erlotinib Teva B.V. pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih z ledvično okvaro (koncentracija kreatinina v serumu > 1,5-kratna zgornji referenčni vrednosti) niso proučevali. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Erlotinib Teva B.V. pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost erlotiniba za odobrene indikacije pri bolnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Uporaba zdravila Erlotinib Teva B.V. pri otrocih ni priporočljiva.

Kadilci

Pokazalo se je, da kajenje cigaret 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. 300-mg odmerek v drugi liniji zdravljenja po odpovedi kemoterapije pri bolnikih, ki nadaljujejo s kajenjem, v primerjavi s priporočenim 150-mg odmerkom ni pokazal boljše učinkovitosti. 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 več pojavnosti izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske. Bolnikom kadilcem je treba svetovati, naj prenehajo kaditi (glejte poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino 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 erlotiniba v prvi liniji zdravljenja ali za vzdrževalno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega raka pljuč je pomembno, da se določi bolnikov status mutacij EGFR.

Uporabiti je treba 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) v skladu z lokalno medicinsko prakso.

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 mogoče.

Kadilci

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

Intersticijska bolezen pljuč

Pri bolnikih, ki so erlotinib prejeli za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, raka trebušne slinavke ali drugih napredovalih solidnih tumorjev, so občasno poročali o dogodkih, podobnih intersticijski bolezni pljuč, 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 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 dogodka, povezane z intersticijsko boleznijo pljuč, so vključevale pneumonitis, radiacijski pneumonitis, preobčutljivostni pneumonitis, intersticijsko pljučnico, intersticijsko bolezen pljuč, obliterativni bronhiolitis, pljučno fibrozo, akutni respiratorni distresni 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 zdravilom Erlotinib Teva B.V. prekiniti, dokler ni znana diagnoza. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z erlotinibom in gemcitabinom, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava toksičnosti, podobni intersticijski bolezni pljuč. Če je ugotovljena intersticijska bolezen pljuč, zdravilo Erlotinib Teva B.V. ukinemo in uvedemo ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Driska, dehidracija, neravnovesje elektrolitov in ledvična odpoved

Pri približno 50 % bolnikov, ki so se zdravili z erlotinibom, se je pojavila driska (vključno z zelo redkimi primeri, ki so se končali s smrtnim izidom). Zmerno do hudo drisko zdravimo 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 ledvični odpovedi (vključno s smrtnimi primeri) so poročali redko. V nekaterih primerih je bila 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 sočasnim jemanjem kemoterapevtikov in 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 zdravilom Erlotinib Teva B.V. prekiniti in bolnikom zagotoviti intenzivno intravensko rehidracijo. Dodatno je treba pri bolnikih s prisotnim tveganjem za razvoj dehidracije spremljati ledvično delovanje 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 jetrno odpovedjo (vključno s smrtnimi primeri). Dejavniki tveganja lahko vključujejo predhodno obstoječo jetrno bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil. Med zdravljenjem z erlotinibom je priporočljivo redno spremljanje jetrnega delovanja. Pri bolnikih s predhodno obstoječo jetrno okvaro ali biliarno obstrukcijo je treba jetrno delovanje nadzirati pogosteje. Bolnike, ki navajajo simptome, ki lahko nakazujejo na jetrno okvaro, je treba hitro klinično oceniti in pri njih opraviti teste delovanja jeter. Dajanje zdravila Erlotinib Teva B.V. je treba prekiniti, če so spremembe jetrnega delovanja hude (glejte poglavje 4.8). Uporaba zdravila Erlotinib Teva B.V. pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo 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 smrtnim izidom). 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 zdravilom Erlotinib Teva B.V. dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Kožne bolezni, pri katerih so prisotni mehurji in luščenje kože

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 zdravilom Erlotinib Teva B.V. 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 zdravilom Erlotinib Teva B.V. prekiniti ali ukiniti. V primeru, da se postavi diagnoza keratitisa, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih nadaljnega zdravljenja. Zdravilo Erlotinib Teva B.V. 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, močni zaviralci CYP3A4 pa lahko povečajo toksičnost. Sočasemu 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 protonске 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 odtehtalo zmanjšano izpostavljenost. Kombinaciji erlotiniba in zaviralcev protonске 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 sočasemu dajanju teh kombinacij izogibati (glejte poglavje 4.5). Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Erlotinib Teva B.V. potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Erlotinib Teva B.V.

Pomožne snovi

Laktoza

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

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo 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, lahko odmerek erlotiniba zmanjšamo.

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 jemali 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 zdravilnimi 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 treba, odmerek erlotiniba zmanjšamo, 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 450 mg odmerkom erlotiniba je povprečna izpostavljenost erlotinibu (AUC) znašala 57,5 % njene vrednosti po enem 150 mg odmerku erlotiniba brez sočasnega zdravljenja z rifampicinom. Sočasnemu dajanju zdravila Erlotinib Teva B.V. in induktorjev CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravilom Erlotinib Teva B.V. in močnim induktorjem CYP3A4, kot je rifampicin, je treba premisliti 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, pride v poštev nadaljnje povečanje 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 zdravilne 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 krvavit, ki so se v nekaterih primerih končale s smrtnim izidom. Bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba redno kontrolirati protrombinski čas ali INR.

Erlotinib in statini

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

Erlotinib in kadilci

Izsledki študije o farmakokinetičnih interakcijah so pokazali, da so bili po dajanju 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 erlotiniba 300 mg 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

prejemali večji odmerek erlotiniba, številčno več pojavnosti 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 zdravilnih učinkovin. Sočasna uporaba zaviralcev Pgp, kot sta ciklosporin in verapamil, lahko vodi v spremenjeno porazdelitev in/ali spremenjeno izločanje erlotiniba. Posledice tega medsebojnega delovanja na npr. toksičnost za CZS 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 zmanjšalo 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 zmanjšalo 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 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 treba izogibati. Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Erlotinib Teva B.V. potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Erlotinib Teva B.V.. Če razmišljamo o uporabi ranitidina, moramo zdravilo jemati ločeno: zdravilo Erlotinib Teva B.V. 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. ledvična okvara. Pomembnih učinkov karboplatina ali paklitaksela 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 porodu. 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 zdravilom Erlotinib Teva B.V. ne zanosijo. Med zdravljenjem z erlotinibom in 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 prisotnosti zdravila v mleku doječih mater niso bile izvedene. Ker možen škodljiv vpliv na dojenega otroka ni znan, naj doječe matere med zdravljenjem z zdravilom Erlotinib Teva B.V. 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. Erlotiniba ne povezujejo s poslabšanjem mentalnih sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Nedrobnocelični rak pljuč (erlotinib kot samostojno zdravljenje)

Prva linija zdravljenja pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi 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.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom v študiji ML20650, sta bila kožni izpuščaj in driska; po izrazitosti so bili večinoma stopnje 1/2 in zdravljenje ni bilo potrebno. Celotne informacije o stopnji in incidenci izpuščaja in driske za vse klinične študije so na voljo v spodnjem poglavju 'Opis izbranih neželenih učinkov'.

Vzdrževalno zdravljenje

V dveh drugih dvojno slepih, randomiziranih, s placebom primerjanih 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.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom v študijah BO18192 in BO25460, sta bila kožni izpuščaj in driska.

Druga in nadaljnje linije zdravljenja

V randomizirani, dvojno slepi študiji (BR.21; erlotinib v drugi liniji zdravljenja) sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, kožni izpuščaj in driska. Večina jih je bila glede na jakost stopnje 1/2 in je minila brez zdravljenja.

Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 8 dni, do pojava driske pa 12 dni.

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 erlotinib 100 mg in gemcitabin, so bili utrujenost, kožni izpuščaj in driska. Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 10 dni, do pojava driske pa 15 dni.

Seznam neželenih učinkov

Incidenca neželenih učinkov zdravila iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila z erlotinibom na trg, o katerih so poročali pri erlotinibu samem ali v kombinaciji s kemoterapijo, je povzeta v preglednici 1. Neželeni učinki 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg glede na pogostnost

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	okužba*
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Zelo pogosti</i>	anoreksija, zmanjšanje telesne mase
Psihiatrične motnje	
<i>Zelo pogosti</i>	depresija
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	nevropatija, glavobol
Očesne bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	suhi keratokonjunktivitis
<i>Pogosti</i>	keratitis, konjunktivitis
<i>Občasni</i>	spremembe trepalnic*
<i>Zelo redki</i>	perforacije roženice, ulceracije roženice, uveitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Zelo pogosti</i>	dispneja, kašelj
<i>Pogosti</i>	epistaksa
<i>Občasni</i>	intersticijska bolezen pljuč*
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	driska*, navzea, bruhanje, stomatitis, bolečina v trebuhu, dispepsija, flatulenca
<i>Pogosti</i>	krvavitve v prebavilih*
<i>Občasni</i>	perforacije v prebavilih*
<i>Redki</i>	črevesna pnevmatoza
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Zelo pogosti</i>	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije*
<i>Redki</i>	jetrna odpoved*, hepatitis
<i>Neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</i>	akutni hepatitis

Bolezni kože in podkožja	
<i>Zelo pogosti</i>	izpuščaj*, pruritus
<i>Pogosti</i>	alopecija, suha koža, paronihija, folikulitis, akne/akneiformni dermatitis, fisure na koži
<i>Občasni</i>	hirzutizem, spremembe obrvi, krhki nohti in odstopanje nohtov od kože, blage reakcije na koži, kot je hiperpigmentacija
<i>Redki</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije
<i>Zelo redki</i>	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni sečil	
<i>Pogosti</i>	ledvična insuficienca
<i>Občasni</i>	nefritis, proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti</i>	utrujenost, pireksija, rigor

*Za dodatne podrobnosti glejte spodnje poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov".

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

Izpuščaj vključuje akneiformni dermatitis. Na splošno se izpuščaj kaže kot blag ali zmeren erimatozni ali papulopustularni izpuščaj, ki se lahko pojavi in poslabša na delih telesa, izpostavljenih soncu. Za bolnike, ki so izpostavljeni soncu, je priporočljiva zaščitna obleka in/ali uporaba kreme za sončenje (npr. z minerali).

Driska

Driska lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved. Vključuje smrtne primere (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2: Povzetek incidence in stopnje izpuščaja in driske, opaženih v posamezni klinični študiji

Študija	Indikacija	Izpuščaj (%)					Driska (%)				
		Stopnja			Ukrepanje		Stopnja			Ukrepanje	
		Katera koli	3	4	Ukin ¹	Pril ²	Katera koli	3	4	Ukin ¹	Pril 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	rak trebušne slinavke	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Ukinitiv

2 Prilagoditev odmerka

Okužba

To so lahko hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje, vključno s pljučnico, sepsa in celulitisom.

Spremembe trepalnic

Spremembe vključujejo vraščanje trepalnic, povečano rast in odebelitev trepalnic.

Intersticijska bolezen pljuč

Intersticijska bolezen pljuč vključuje smrtne primere pri bolnikih, ki so prejeli erlotinib za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč ali drugih napredovalih solidnih tumorjev (glejte poglavje 4.4). Višjo incidenco so opazili pri bolnikih na Japonskem (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve v prebavilih

JAZMP-IB/011-21.12.2023

Krvavitve v prebavilih vključujejo smrtne primere (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah so bile v nekaterih primerih povezane s sočasnim jemanjem varfarina, v nekaterih primerih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Perforacije v prebavilih vključujejo tudi smrtne primere (glejte poglavje 4.4).

Nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije

Nenormalnosti vključujejo zvišano alanin-aminotransferazo [ALT], aspartat-aminotransferazo [AST] in bilirubin. Večinoma so bile nepravilnosti blage do zmerne, prehodne narave ali povezane z jetrnimi metastazami.

Jetрна odpoved

Vključuje smrtne primere. Dejavniki tveganja lahko vključujejo predhodno obstoječo jetrno bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

Vključuje smrtne primere (glejte poglavje 4.4).

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 morebiti povečanje aktivnosti jetrnih aminotransferaz.

Obvladovanje

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zdravilo Erlotinib Teva B.V. ukiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EB02.

Mehanizem delovanja

Erlotinib je zaviralec tirozinske 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.

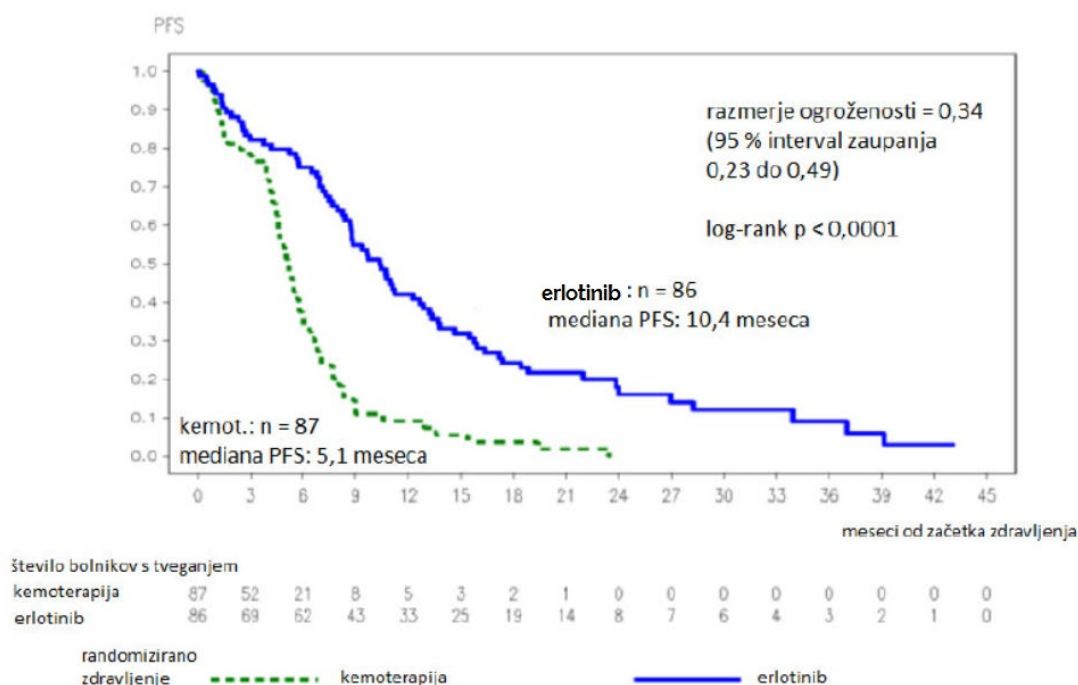
Mutacije EGFR lahko vodijo v bistveno aktivacijo anti-apoptotičnih in proliferacijskih signalnih poti. Trdni vezavi erlotiniba na vezavno mesto za ATP v mutirani kinazni domeni EGFR lahko pripišemo veliko učinkovitost erlotiniba pri blokadi z EGFR posredovanega signaliziranja v tumorjih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami. 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 kakršnekoli 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 bilo preživetje 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)	p-vrednost
Vnaprej načrtovana vmesna analiza (s 35 % podatkov za celokupno preživetje) (n = 153)		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
podatki do avgusta 2010	Najboljši celokupni odgovor na zdravljenje (popolni odgovor, delni odgovor)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Celokupno preživetje (meseci)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Eksplorativna analiza (s 40 % podatkov za celokupno preživetje) (n = 173)		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
podatki do januarja 2011	Celokupno preživetje (meseci)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Posodobljena analiza (z 62 % podatkov za celokupno preživetje) (n = 173)		n = 86	n = 87		
	Preživetje brez napredovanja bolezni (mediana v mesecih)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
podatki do aprila 2012	Celokupno preživetje *** (meseci)	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 tirozinske 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 primerjanem preskušanju (BO18192, SATURN). V študijo je bilo vključenih 889 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih bolezen po 4 cikli 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 preskušanja 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, ki so imeli stanje zmogljivosti po ECOG višje od 1, ter tisti s hudimi ledvičnimi ali jetrnimi obolenji niso bili vključeni v študijo.

Ta študija je pokazala korist za celotno populacijo pri primarnem cilju, preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti = 0,71, p < 0,0001), in sekundarnem cilju, celokupnem preživetju (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 tirozinske 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 cikli 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) 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 primerjanem 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), in 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 (Eastern Cooperative Oncology Group) 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, ki so prejeli placebo. Terapijo, ki je vključevala taksane, je predhodno prejelo 36 % 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 do 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 do 7,8 meseca), v primerjavi s 4,7 meseca v placebo skupini (95-% interval zaupanja: 4,1 do 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), bolnikov 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), bolnikov 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), bolnikov 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. Kot EGFR-negativni so bili 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 do 12,4 tedna), v primerjavi z 8 tedni v placebo skupini (95-% interval zaupanja: 7,9 do 8,1 tedna).

Objektivni odgovor na zdravljenje po kriterijih RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) je v skupini, ki je jemala erlotinib, znašal 8,9 % (95-% interval zaupanja: 6,4 do 12,0). Prvih 330 bolnikov so ocenili centralno (odziv na zdravljenje 6,2 %); 401 bolnika 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 do 0,99) pri bolnikih, pri katerih je bil najboljši odgovor stabilna bolezen ali napredovanje bolezni.

V primerjavi s placebom je erlotinib signifikantno podaljšalo 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 odpovedi kemoterapije, odmerek 300 mg erlotiniba v primerjavi s priporočenim odmerkom ni pokazal koristi glede preživetja brez napredovanja bolezni (7,00 tednov proti 6,86 tednov).

Pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom 300 mg in 150 mg na dan (HR = 1,03, 95-% interval zaupanja: 0,80–1,32), so bili sekundarni cilji učinkovitosti skladni s primarnim ciljem; razlike v celokupnem preživetju niso ugotovili. 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 več pojavnosti izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske. Na podlagi podatkov iz študije CURRENTS ni videti dokazov za kakršno koli korist večjega odmerka erlotiniba 300 mg 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)

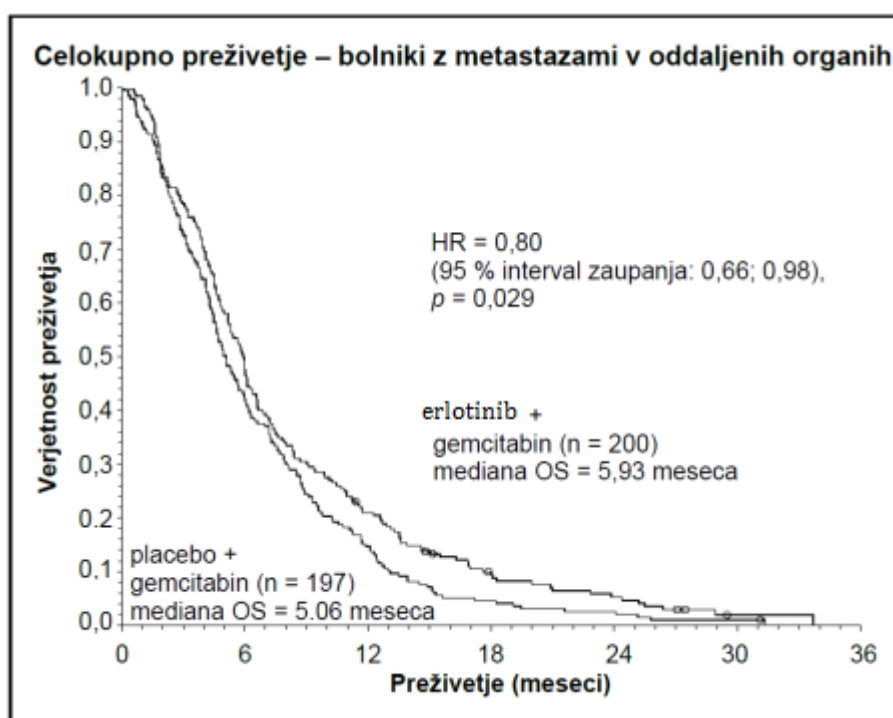
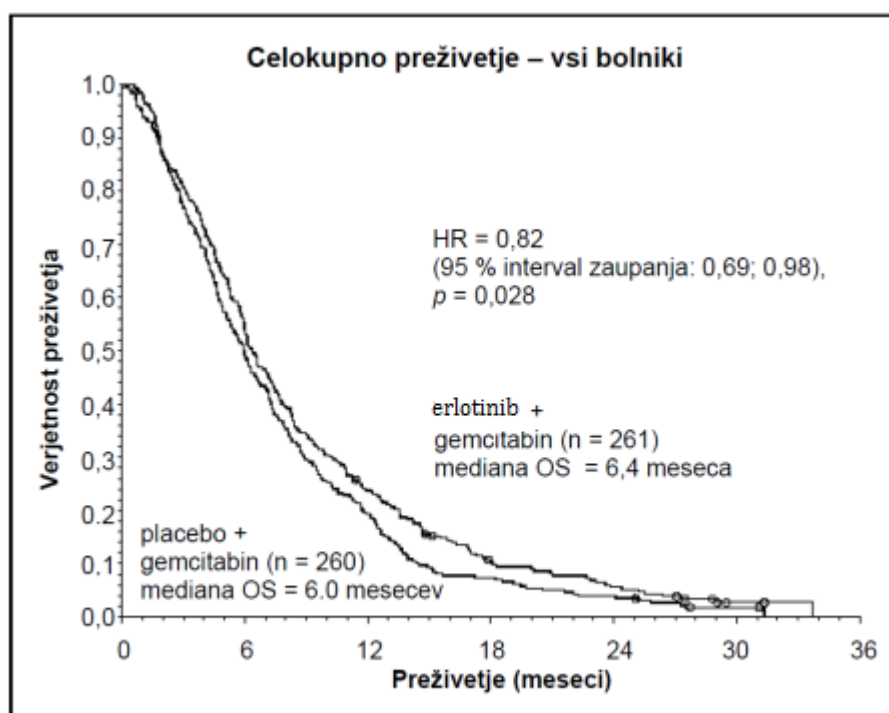
Učinkovitost in varnost erlotiniba v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje v prvi liniji so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim, neoperabilnim ali metastatskim rakom trebušne slinavke. Bolniki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela erlotinib, in v skupino, ki je prejela placebo enkrat na dan neprekinjeno ter gemcitabin 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 [odobreni odmerki in shema za rak 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 erlotinib 100 mg in gemcitabin, in skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, razen 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 (mesece)	placebo (mesece)	razlika (Δ) (mesece)	interval zaupanja Δ	HR	interval zaupanja HR	p-vrednosti
celokupna 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 preživetie	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

JAZMP-IB/011-21.12.2023

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju 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 s štirimi bolniki (trije so imeli nedrobnocelični rak pljuč, eden pa rak grla), ki so prejeli erlotinib v odmerku 150 mg na dan peroralno, so po kirurškem izrezu v vzorcih tumorjev na deveti 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. Vezava na plazemske proteine znaša približno 95 %. Erlotinib se veže na serumski albumin in alfa-1 kisli glikoprotein.

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. Znale so tri glavne poti presnove: 1) O-demetiliranje ene stranske verige ali obeh, ki mu sledi oksidacija v karboksilno kislino; 2) oksidacija acetilenske skupine, ki ji sledi hidroliza v arilkarboksilno kislino in 3) aromatska hidroksilacija fenilacetilenske skupine. Primarna presnovka erlotiniba OSI-420 in OSI-413, ki nastaneta z O-demetiliranjem 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 peroralnem dajanju v glavnem izloča v obliki presnovkov z blatom (> 90 %), v manjšem obsegu pa tudi prek ledvic (približno 9 %). Manj kot 2 % peroralno zaužitega odmerka se izloča 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 enkratno 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 zvečanje 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 300 mg odmerku 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 prekinijo kajenje, medtem ko se zdravijo z erlotinibom, ker so sicer lahko plazemske koncentracije zmanjšane.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da lahko prisotnost opioda 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 sospremenljivke, 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 sospremenljivk niso opazili. Sočasno dajanje gemcitabina ni imelo vpliva na plazemski očistek erlotiniba.

Pediatrična populacija

Specifičnih študij pri otrocih niso izvedli.

Starejši bolniki

Specifičnih študij pri starejših bolnikih niso izvedli.

Jetrna okvara

Erlotinib se v glavnem izloča prek jeter. Pri bolnikih s solidnimi tumorji in zmerno jetrno okvaro (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 zasevki v jetrih. Čeprav je bila C_{max} pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro statistično značilno manjša, te razlike ne smatramo za klinično pomembno. Podatkov glede vpliva hude jetrne disfunkcije na farmakokinetiko erlotiniba ni. V populacijski farmakokinetični analizi so bile zvečane serumske koncentracije celokupnega bilirubina povezane z manjšo hitrostjo izločanja erlotiniba.

Ledvična okvara

Erlotinib in njegovi presnovki se ne izločajo v velikem obsegu prek 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 za bolnike s kreatininskim očistkom < 15 ml/min podatkov ni.

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 znižani, 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 in 10-krat višje, 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
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev lavrilsulfat
natrijev stearilfumarat
koloidni, hidrofobni silicijev dioksid

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000 (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/PVC pretisni omot: 30 tablet

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/19/02613/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 6. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 2. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 12. 2023