VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erlotinib Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Erlotinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Erlotinib Krka 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Erlotinib Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg erlotinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15,72 mg laktoosia.

Erlotinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg erlotinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,89 mg laktoosia.

Erlotinib Krka 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg erlotinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 94,34 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Erlotinib Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Haalean keltaiset, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 25. Tabletin mitat: halkaisija noin 6 mm.

Erlotinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Haalean vaaleanpunaiset, oranssiin vivahtavat, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 100. Tabletin mitat: halkaisija noin 11 mm.

Erlotinib Krka 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoiset tai melkein valkoiset, pyöreät, kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 150. Tabletin mitat: halkaisija noin 12 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC)
Erlotinib Krka on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi paikallisesti levinneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon potilaille, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita.

Erlotinib Krka on myös tarkoitettu ylläpitohoitoon heti ensimmäisessä linjassa annetun solunsalpaajahoidon jälkeen paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita ja joiden tauti on stabiili ensimmäisessä linjassa annetun solunsalpaajahoidon jälkeen.

Erlotinib Krka on tarkoitettu myös paikallisesti levinneen tai metastasoituneen NSCLC:n hoitoon, kun vähintään yksi aikaisempi solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi. Erlotinib Krka on tarkoitettu potilaille, joiden kasvaimessa ei ole aktivoivia EGFR-mutaatioita, silloin kun muiden hoitovaihtoehtojen ei katsota sopivan potilaalle.

Määrättäessä Erlotinib Krka -valmistetta on huomioitava tekijät, jotka vaikuttavat elinajan pidentymiseen.

Hoidosta ei ole osoitettu saatavan elinaikahyötyä eikä muitakaan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia potilaille, joiden kasvaimet ovat epidermaalinen kasvutekijäreseptori (EGFR) -IHC-negatiivisia (ks. kohta 5.1).

Haimasyöpä
Erlotinib Krka on tarkoitettu yhdessä gemsitabiinin kanssa metastasoituneen haimasyövän hoitoon.

Määrättäessä Erlotinib Krka -valmistetta on huomioitava tekijät, jotka vaikuttavat elinajan pidentymiseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Paikallisesti edennyttä tautia sairastavilla potilailla elinaikahyötyä ei ole osoitettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Erlotinib Krka -hoito tulee toteuttaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
EGFR-mutaatiotestaus on tehtävä hyväksyttyjen käyttöaiheiden mukaisesti (ks. kohta 4.1).

Erlotinib Krka -valmisteen suositeltu vuorokausiannos on 150 mg, joka otetaan vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen.

Potilaat, joilla on haimasyöpä
Erlotinib Krkan suositeltu vuorokausiannos on 100 mg, joka otetaan vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa (ks. gemsitabiinin valmisteyhteenvedosta käyttö haimasyövän hoidossa). Jos potilaalla ei esiinny ihottumaa ensimmäisten 4–8 hoitoviikon aikana, Erlotinib Krka -hoidon jatkaminen on arvioitava uudelleen (ks. kohta 5.1).

Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, annosta on pienennettävä 50 mg kerrallaan (ks. kohta 4.4).
Erlotinib Krka -valmistetta on saatavana vahvuuksina 25 mg, 100 mg ja 150 mg.

Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jos samanaikaisesti annetaan CYP3A4-substraatteja tai muita CYP3A4-entsyymin toimintaa muuttavia aineita (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta
Erlotinibi eliminoituu metaboloitumalla maksassa ja erittymällä sappeen. Erlotinibialtistus oli samanlainen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh pistemäärä 7–9) verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, jos Erlotinib Krka -valmistetta annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annoksen pienentämistä tai Erlotinib Krka -hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos vakavia haittavaikutuksia esiintyy. Erlotinibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu vaikeaa maksan toimintahäiriötä (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT > 5 x ULN) sairastavilla potilailla. Erlotinib Krka -valmisteen käyttöä ei suositella vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Erlotinibin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (seerumin kreatiniini > 1,5 x normaalialueen yläraja). Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Erlotinib Krkaa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat
Erlotinibin turvallisuutta ja tehoa hyväksyttyihin käyttöaiheisiin ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Erlotinib Krka -valmistetta ei suositella pediatrisille potilaille.

Tupakoijat
Tupakoinnin on osoitettu vähentävän erlotinibialtistusta 50–60 %:lla. Korkeimmat siedetyt erlotinibiannokset ovat olleet 300 mg tupakoivilla NSCLC-potilailla. Potilailla, jotka jatkavat tupakointia, 300 mg:n annoksen ei todettu parantavan toisen linjan hoidon tehoa solunsalpaajahoidon epäonnistuttua verrattuna suositeltuun 150 mg:n annokseen. 300 mg:n ja 150 mg:n annosten turvallisuutta koskevat tiedot olivat verrannolliset. Suurempia erlotinibiannoksia saaneilla potilailla todettiin kuitenkin ihottuman, interstitiaalisen keuhkosairauden ja ripulin ilmaantuvuuden numeerista lisääntymistä. Tupakoitsijoita on neuvottava lopettamaan tupakointi (ks. kohdat 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys erlotinibille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

<u>EGFR-mutaatiostatuksen arviointi</u>
Kun Erlotinib Krka -valmistetta harkitaan paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon tai ylläpitohoitoon, on tärkeää, että potilaan EGFR-mutaatiostatus määritetään.

EGFR-mutaatiostatus on määritettävä paikallisen hoitokäytännön mukaan joko kudosnäytteestä saatavasta kasvaimen DNA:sta tai verinäytteestä (plasmasta) saatavasta verenkierrossa olevasta vapaasta DNA:sta (circulating free DNA, cfDNA) EGFR-mutaatiostatuksen määrittämiseen sopivaksi osoitetulla validoidulla, robustilla, luotettavalla ja herkällä testillä, jolla on ennalta määritelty kynnysarvo.

Jos käytetään plasmaan perustuvaa cfDNA-testiä ja aktivoivien mutaatioiden testitulos on negatiivinen, on tehtävä mahdollisuuksien mukaan kudostesti, koska plasmaan perustuvat testit voivat antaa väärän negatiivisen tuloksen.

Tupakoijat
Tupakoitsijoita tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi, sillä tupakoitsijoilla plasman erlotinibipitoisuudet alenevat tupakoimattomiin verrattuna. Pitoisuuden pienentyminen on todennäköisesti kliinisesti merkityksellistä (ks. kohdat 4.2, 4.5, 5.1 ja 5.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus
Potilailla, jotka ovat saaneet erlotinibia ei-pienisoluisen keuhkosyövän, haimasyövän tai muiden pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten hoitoon, on raportoitu melko harvoin interstitiaalisen keuhkosairauden (ILD) kaltaisia tapahtumia ja myös niihin liittyneitä kuolemantapauksia. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoa koskevassa keskeisessä BR.21-tutkimuksessa ILD:n ilmaantuvuus oli erlotinibi-ryhmässä sama (0,8 %) kuin plaseboryhmässä. Ei-pienisoluista keuhkosyöpää koskeneiden satunnaistettujen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä (vertailuryhmien puuttumisen takia ei otettu mukaan faasin I ja yhden hoitoryhmän faasin II tutkimuksia), ILD:n kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus erlotinibi-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,9 % verrattuna 0,4 %:iin vertailuryhmien potilailla. Haimasyöpätutkimuksessa ILD:n kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus oli erlotinibin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä 2,5 % ja plaseboa ja gemsitabiinia saaneessa ryhmässä 0,4 %. Raportoituja diagnooseja epäillyissä ILD:n kaltaisissa tapahtumissa olivat pneumoniitti, sädepneumoniitti, yliherkkyydestä johtuva pneumoniitti, interstitiaalinen pneumonia, interstitiaalinen keuhkosairaus, obliteroiva bronkioliitti, keuhkofibroosi, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), alveoliitti ja keuhkoinfiltraatio. Oireiden ilmaantumisajankohta vaihteli muutamasta vuorokaudesta useisiin kuukausiin erlotinibi-hoidon alkamisen jälkeen. Sekoittavat tai myötävaikuttavat tekijät olivat yleisiä, ja niitä olivat esimerkiksi samanaikainen tai aikaisempi solunsalpaajahoito, aikaisempi sädehoito, taustalla oleva parenkymaalinen keuhkosairaus, metastasoitunut keuhkosairaus ja keuhkoinfektiot. ILD:n ilmaantuvuus oli suurempi Japanissa tehdyissä tutkimuksissa mukana olleilla potilailla (noin 5 %; kuolleisuusaste 1,5 %).

Jos potilaalle ilmaantuu äkillisesti uusia ja/tai eteneviä selittämättömiä keuhko-oireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, erlotinibi-hoito on keskeytettävä diagnostisen arvioinnin ajaksi. Erlotinibilla ja gemsitabiinilla samanaikaisesti hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen ILD:n kaltaisen toksisuuden kehittymisen vuoksi. Jos ILD diagnosoidaan, erlotinibi-hoito on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Ripuli, elimistön kuivuminen, elektrolyyttihäiriö ja munuaisten vajaatoiminta
Ripulia on todettu noin 50 %:lla erlotinibi-hoitoa saaneista potilaista, mikä sisältää hyvin harvinaiset kuolemaan johtaneet tapaukset. Kohtalaista tai vaikeaa ripulia tulisi hoitaa esimerkiksi loperamidilla. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen joissakin tapauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa annoksia pienennettiin 50 mg kerrallaan.

Annoksen pienentämistä 25 mg kerrallaan ei ole tutkittu. Jos potilaalla esiintyy vaikeaa tai jatkuvaa ripulia, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai oksentelua, johon liittyy kuivumista, erlotinibi-hoito on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito nestevajauksen korjaamiseksi (ks. kohta 4.8). Hypokalemiaa ja munuaisten vajaatoimintaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu harvoin. Jotkut tapauksista olivat seurausta ripulista, oksentelusta ja/tai anoreksiasta johtuvasta vakavasta elimistön kuivumisesta, kun taas osassa tapauksista sekoittavana tekijänä oli samanaikainen solunsalpaajahoito. Mikäli ripuli on vakavaa, jatkuvaa tai johtaa elimistön kuivumiseen, erlotinibi-hoito tulisi keskeyttää ja ryhtyä tehokkaisiin toimenpiteisiin potilaan nesteyttämiseksi laskimonsisäisesti. Erityisesti tulisi kiinnittää huomiota potilaisiin, joilla on näitä haittavaikutuksia pahentavia riskitekijöitä (etenkin samanaikaiset kemoterapiat ja muut lääkitykset, oireet tai sairaudet, tai muut ennalta altistavat tekijät mukaan lukien korkea ikä). Lisäksi munuaisten toimintaa ja seerumin elektrolyyttejä (mukaan lukien kalium) tulisi tarkkailla potilailla, joilla on elimistön kuivumisriski.

Maksatoksisuus
Erlotinibi-hoidon aikana on raportoitu vakavia lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien hepatiittia, akuuttia hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia). Riskitekijöitä voivat olla olemassa oleva maksasairaus tai samanaikaiset maksatoksiset lääkitykset. Maksan toiminnan testausta suositellaan säännöllisin väliajoin erlotinibihoidon aikana. Maksan toiminnan seurannan pitää olla tiheämpää potilailla, joilla on olemassa oleva maksan vajaatoiminta tai sappitietukos. Jos potilas raportoi maksavaurioon mahdollisesti viittaavia oireita, kliiniset tutkimukset ja maksan toimintaa mittaavat testit on tehtävä viipymättä. Erlotinibin anto on keskeytettävä, jos maksan toiminnassa tapahtuu vakavia muutoksia (ks. kohta 4.8). Erlotinibin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Ruoansulatuskanavan perforaatio
Erlotinibilla hoidetuilla potilailla on suurentunut riski saada ruoansulatuskanavan perforaatio, joka havaitaan harvoin (mukaan lukien muutamat kuolemaan johtaneet tapaukset). Riski on suurentunut potilailla, jotka saavat samanaikaisesti verisuonten kasvua estäviä lääkkeitä, kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä ja/tai taksaanipohjaisia solunsalpaajia tai joilla on ollut divertikkeleitä, maha- tai pohjukaissuolihaava. Erlotinibi-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle muodostuu ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.8).

Rakkulaiset ja hilseilyä tai ihon kuoriutumista aiheuttavat iho-oireet
Rakkulaisia ja hilseileviä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia iho-oireita on raportoitu. Hyvin harvoissa tapauksissa on ollut viitteitä Stevens–Johnsonin oireyhtymästä tai toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä, jotka olivat joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Erlotinibi-hoito on keskeytettävä tai lopetettava, jos potilaalle muodostuu vaikeita rakkulaisia, hilseileviä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia iho-oireita. Potilaat, joilla on rakkulaisia ja hilseileviä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia ihosairauksia, on testattava ihoinfektion varalta, ja heitä on hoidettava paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Silmäoireet
Jos potilaalla on sarveiskalvontulehduksen akuutteja tai pahenemiseen viittaavia löydöksiä tai oireita, esimerkiksi silmätulehdusta, kyynelvuotoa, valoherkkyyttä, näön hämärtymistä, silmäkipua ja/tai silmän punoitusta, hänet on viipymättä ohjattava silmälääkärin arvioon. Jos diagnoosina on haavainen sarveiskalvontulehdus, erlotinibi-hoito on keskeytettävä tai lopetettava. Jos diagnoosina on sarveiskalvontulehdus, hoidon jatkamisen hyötyjä ja riskejä on arvioitava huolella. Erlotinibia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt sarveiskalvontulehdusta, haavaista sarveiskalvontulehdusta tai vaikeaa kuivasilmäisyyttä. Piilolasien käyttö on myös riskitekijä sarveiskalvontulehdukselle ja haavautumille. Hyvin harvoissa tapauksissa erlotinibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu sarveiskalvon perforaatiota tai haavautumia (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
Voimakkaat CYP3A4-induktorit voivat heikentää erlotinibin tehoa, kun taas voimakkaat CYP3A4-estäjät voivat lisätä toksisuutta. Tämän tyyppisten aineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Muut yhteisvaikutukset
Erlotinibille on ominaista liukoisuuden väheneminen, jos pH on yli 5. Ruoansulatuskanavan yläosan pH:ta muuttavat lääkkeet, kuten protonipumpun estäjät, H2-salpaajat ja antasidit, saattavat muuttaa erlotinibin liukoisuutta ja siten sen biologista hyötyosuutta. Annettaessa erlotinibia samanaikaisesti tämän tyyppisten lääkkeiden kanssa annoksen nosto ei todennäköisesti kompensoi altistuksen pienenemistä. Erlotinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Erlotinibin käyttöä yhdessä H2-salpaajien ja antasidien kanssa ei ole tutkittu. Biologisen hyötyosuuden aleneminen on kuitenkin

todennäköistä ja siksi tällaisten yhdistelmien käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Jos antasidien käyttö on välttämätöntä erlotinibi-hoidon aikana, kyseinen lääke tulisi ottaa vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä erlotinibi-annosta tai 2 tuntia sen jälkeen.

Apuaineet
Erlotinib Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Erlotinibi ja muut CYP-substraatit
Erlotinibi on voimakas CYP1A1:n estäjä, kohtalainen CYP3A4:n ja CYP2C8:n estäjä sekä voimakas UGT1A1-entsyymin katalysoiman glukuronidaation estäjä *in vitro*. Voimakkaan CYP1A1:n eston fysiologista merkitystä ei tunneta, sillä CYP1A1-entsyymin esiintyminen ihmiskudoksissa on hyvin harvinaista.

Annettaessa erlotinibia samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa, joka on kohtalainen CYP1A2:n inhibiittori, erlotinibialtistus (AUC) lisääntyi merkitsevästi (39 %), kun taas maksimipitoisuuden (C_{max}) muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Myös altistus aktiiviselle metaboliitille lisääntyi (AUC noin 60 % ja C_{max} 48 %). Näiden lisäysten kliinistä merkitystä ei tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, kun erlotinibia annetaan yhdessä siprofloksasiinin tai potentin CYP1A2:n inhibiittorin (esim. fluvoksamiini) kanssa. Jos potilaalla esiintyy erlotinibiin liittyviä haittavaikutuksia, erlotinibiannosta voidaan alentaa.

Erlotinibin anto ennen tai samanaikaisesti tyypillisten CYP3A4:n substraattien (midatsolaamin ja erytromysiinin) kanssa ei muuttanut näiden puhdistumaa, mutta näytti vähentävän suun kautta otetun midatsolaamin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Eräässä toisessa kliinisessä tutkimuksessa erlotinibi ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun CYP3A4/2C8-substraatin, paklitakselin, farmakokinetiikkaan. Merkittävät vaikutukset muiden CYP3A4:n substraattien puhdistumaan ovat siksi epätodennäköisiä.

Glukuronidaation esto voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT1A1:n substraatteja ja poistuvat yksinomaan tämän reitin kautta. Potilailla, joilla UGT1A1:n pitoisuus on alhainen tai joilla on perinnöllinen glukuronidaatiohäiriö (esim. Gilbertin tauti), saattaa esiintyä kohonneita seerumin bilirubiiniarvoja. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Erlotinibi metaboloituu maksassa maksan sytokromientsyymien, pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP1A2:n, välityksellä. Maksan ulkopuolella tapahtuva metabolia, CYP3A4-entsyymin välityksellä suolistossa, CYP1A1:n välityksellä keuhkoissa ja CYP1B1:n välityksellä kasvainkudoksessa, vaikuttaa mahdollisesti myös erlotinibin metaboliseen puhdistumaan. Yhteisvaikutuksia voi esiintyä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä tai ovat niiden estäjiä tai induktoreita.

CYP3A4:n voimakkaat estäjät vähentävät erlotinibin metaboliaa ja suurentavat erlotinibin pitoisuutta plasmassa. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa erlotinibia annettiin yhtaikaa voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin (200 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan) kanssa, erlotinibialtistus suureni (AUC 86 % ja C_{max} 69 %). Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta,

jos erlotinibi yhdistetään voimakkaaseen CYP3A4:n estäjään, kuten sienilääkkeinä käytettäviin atsolijohdoksiin (ketokonatsoliin, itrakonatsoliin, vorikonatsoliin), proteaasinestäjiin, erytromysiiniin tai klaritromysiiniin. Erlotinibiannosta on pienennettävä tarvittaessa, varsinkin havaittaessa toksisia vaikutuksia.

CYP3A4:n voimakkaat induktorit tehostavat erlotinibin metaboliaa ja pienentävät merkittävästi erlotinibin pitoisuutta plasmassa. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa erlotinibia annettiin yhtä aikaa voimakkaan CYP3A4:n induktorin, rifampisiinin (600 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) kanssa, erlotinibin AUC:n mediaani pieneni 69 %. Rifampisiinin anto samanaikaisesti erlotinibin 450 mg:n kerta-annoksen kanssa johti erlotinibialtistuksen (AUC) keskiarvoon, joka oli 57,5 % erlotinibin 150 mg:n kerta-annoksen keskiarvosta, kun erlotinibi annettiin ilman rifampisiinihoitoa. Erlotinibin käyttöä samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien kanssa tulee siksi välttää. Jos potilaita on tarpeen hoitaa samanaikaisesti Erlotinibilla ja potentilla CYP3A4:n induktorilla, kuten rifampisiinilla, annoksen lisäämistä 300 mg:aan tulisi harkita seuraten samalla tarkasti hoidon vaikutusta potilaiden turvallisuuteen (mukaan lukien munuaisten ja maksan toiminta sekä seerumin elektrolyytit). Jos potilaat sietävät hoitoa hyvin yli 2 viikon ajan, annoksen lisäämistä 450 mg:aan voidaan harkita tarkan turvallisuusseurannan jatkuessa. Myös muut induktorit, esimerkiksi fenytoiini, karbamatsepiini, barbituraatit tai mäkikuisma (*hypericum perforatum*) saattavat pienentää altistusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos näitä lääkeaineita annetaan yhtaikaa erlotinibin kanssa. Mikäli mahdollista, olisi harkittava muita vaihtoehtoisia hoitoja, joilla ei ole voimakasta CYP3A4-entsyymiä indusoivaa vaikutusta.

Erlotinibi ja kumariiniantikoagulantit
Erlotinibilla hoidettavilla potilailla on raportoitu yhteisvaikutuksia kumariiniantikoagulanttien kanssa varfariini mukaan luettuna. Tästä on seurannut INR-arvojen (International Normalized Ratio) nousua ja lisääntyneitä verenvuototapahtumia, jotka ovat muutamissa tapauksissa johtaneet kuolemaan. Kumariiniantikoagulantteja saavia potilaita on tarkkailtava säännöllisesti tromboplastiiniajan tai INR-arvon muutosten havaitsemiseksi.

Erlotinibi ja statiinit
Erlotinibin ja statiinin yhtäaikainen käyttö saattaa lisätä riskiä statiinin aiheuttamalle myopatialle mukaan lukien rabdomyolyysi, jota on havaittu harvoin.

Erlotinibi ja tupakoijat
Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tupakoivia potilaita verrattiin tupakoimattomiin, havaittiin tupakoivilla potilailla merkittävä 2,8-kertainen alenema AUC_{inf}-arvossa 24 tuntia erlotinibin annon jälkeen. Vastaava alenema tupakoivien potilaiden C_{max}-arvossa oli 1,5-kertainen sekä plasmapitoisuus pieneni 9-kertaisesti. Tämän vuoksi tupakointia jatkavia potilaita tulisi kannustaa lopettamaan tupakointi mahdollisimman aikaisessa vaiheessa ennen erlotinibi-hoidon aloittamista, koska muutoin plasman erlotinibipitoisuudet saattavat pienentyä. CURRENTS- tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella suuremmasta 300 mg:n erlotinibiannoksesta ei havaittu aktiivisesti tupakoivilla potilailla olevan hyötyä suositeltuun 150 mg:n annokseen verrattuna. 300 mg:n ja 150 mg:n annosten turvallisuutta koskevat tiedot olivat verrannolliset. Suurempia erlotinibiannoksia saaneilla potilailla todettiin kuitenkin ihottuman, interstitiaalisen keuhkosairauden ja ripulin ilmaantuvuuden numeerista lisääntymistä (ks. kohdat 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

Erlotinibi ja P-glykoproteiinin estäjät
Erlotinibi on lääkeaineita kuljettavan P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin estäjien, kuten siklosporiinin ja verapamiilin, käyttö samanaikaisesti erlotinibin kanssa saattaa johtaa erlotinibin muuttuneeseen jakautumiseen ja/tai eliminaatioon. Tämän yhteisvaikutuksen merkitystä esimerkiksi

keskushermoston toksisuuden kannalta ei ole selvitetty. Tällaisissa tilanteissa on noudatettava varovaisuutta.

Erlotinibi ja pH:ta muuttavat lääkevalmisteet
Erlotinibille on ominaista liukoisuuden väheneminen, jos pH on yli 5. Ylemmän ruoansulatuskanavan pH:ta muuttavat lääkkeet saattavat vaikuttaa erlotinibin liukoisuuteen ja siten sen biologiseen hyötyosuuteen. Erlotinibin anto samanaikaisesti omepratsolin kanssa, joka on protonipumpun estäjä, vähensi erlotinibialtistusta (AUC) 46 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 61 %. T_{max}-arvo tai puoliintumisaika eivät muuttuneet. Erlotinibin ja ranitidiini 300 mg:n (H2-reseptorin antagonisti) samanaikainen annostelu alensi erlotinibialtistusta (AUC) 33 %:lla ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 54 %:lla. Annoksen nostaminen ei todennäköisesti kompensoi altistuksen pienenemistä, jos erlotinibia annostellaan samanaikaisesti tämän tyyppisten lääkkeiden kanssa. Kun erlotinibi annosteltiin 2 tuntia ennen ranitidiini 150 mg:n annosta tai 10 tuntia sen jälkeen (kahdesti päivässä), erlotinibialtistus (AUC) aleni vain 15 %:lla ja maksimipitoisuus (C_{max}) vain 17 %:lla. Antasidien vaikutusta erlotinibin imeytymiseen ei ole tutkittu, mutta imeytyminen saattaa huonontua ja siten johtaa plasmapitoisuuksien alenemiseen. Yhteenvetona voidaan todeta, että erlotinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos antasidien käyttö on välttämätöntä erlotinibi-hoidon aikana, kyseinen lääke on otettava vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä erlotinibi-annosta tai 2 tuntia sen jälkeen. Jos ranitidiinin käyttöä harkitaan, se on annosteltava porrastetusti, esimerkiksi erlotinibi otetaan joko vähintään 2 tuntia ennen ranitidiiniannosta tai 10 tuntia sen jälkeen.

Erlotinibi ja gemsitabiini
Ib-faasin tutkimuksessa gemsitabiini ei vaikuttanut merkittävästi erlotinibin farmakokinetiikkaan eikä erlotinibilla ollut merkittäviä vaikutuksia gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

Erlotinibi ja karboplatiini/paklitakseli
Erlotinibi nostaa platinapitoisuuksia. Kliinisessä tutkimuksessa erlotinibin käyttö samanaikaisesti karboplatiinin ja paklitakselin kanssa johti platinan AUC_{0-48}-kokonaisarvon kasvuun 10,6 %:lla. Vaikka nousu on tilastollisesti merkitsevä, eron suuruusluokkaa ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Kliinisessä käytössä saattaa olla muita samanaikaisesti vaikuttavia tekijöitä (kuten munuaisten vajaatoiminta), jotka johtavat lisääntyneeseen karboplatiinialtistukseen. Karboplatiinilla tai paklitakselilla ei ollut merkittäviä vaikutuksia erlotinibin farmakokinetiikkaan.

Erlotinibi ja kapesitabiini
Kapesitabiini saattaa nostaa erlotinibipitoisuuksia. Kun erlotinibia annettiin yhdessä kapesitabiinin kanssa, erlotinibin AUC kasvoi tilastollisesti merkitsevästi ja C_{max}-arvo lähes merkitsevästi verrattuna toiseen tutkimukseen, jossa annettiin ainoastaan erlotinibia. Erlotinibilla ei ollut merkittäviä vaikutuksia kapesitabiinin farmakokinetiikkaan.

Erlotinibi ja proteasomin estäjät
Proteasomin estäjien, kuten bortetsomibin, voidaan vaikutusmekanisminsa takia odottaa vaikuttavan EGFR-estäjien, erlotinibi mukaan lukien, tehoon. Tätä vaikutusta tukevat vähäiset kliiniset tiedot sekä prekliiniset tutkimukset, joissa proteasomin on todettu aiheuttavan EGFR:n hajoamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Erlotinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu

merkkejä teratogeenisuudesta tai poikkeavasta synnytyksestä. Raskauteen liittyviä haittavaikutuksia ei kuitenkaan voida poissulkea, koska eläinkokeissa on havaittu lisääntynyttä alkion/sikiön kuolleisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tunneta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista erlotinibi-hoidon aikana. Asianmukaisia ehkäisymenetelmiä on käytettävä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa raskauden aikana vain, jos mahdollinen äidin saama hyöty on suurempi kuin sikiölle aiheutuva haitta.

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö erlotinibi ihmisen rintamaitoon. Erlotinibin vaikutusta maidontuotantoon tai sen erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Koska hoidosta imetettävälle lapselle mahdollisesti aiheutuvaa haittaa ei tunneta, äitejä on kehotettava lopettamaan imettäminen Erlotinib Krka -hoidon ajaksi ja vähintään 2 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä. Hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia ei voida kuitenkaan poissulkea, koska eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia hoidon vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty, mutta erlotinibi ei heikennä psyykkistä suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Erlotinibin turvallisuustiedot perustuvat yli 1 500 potilaaseen, jotka saivat monoterapiana vähintään yhden 150 mg:n annoksen erlotinibia, ja yli 300 potilaaseen, jotka saivat erlotinibia 100 mg:n tai 150 mg:n annoksina yhdessä gemsitabiinin kanssa.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (erlotinibi-monoterapiahoito)

Ensilinjan hoito potilailla, joilla on EGFR-mutaatioita
Avoimeen, satunnaistettuun faasin III tutkimukseen ML20650 osallistui 154 potilasta. Erlotinibin turvallisuutta ensilinjan hoidossa arvioitiin 75 NSCLC-potilaalla, joilla oli aktivoivia EGFR-mutaatioita kasvaimessa.

Tutkimuksessa ML20650 yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset erlotinibilla hoidetuilla potilailla olivat ihottuma ja ripuli. Useimmat haittavaikutukset olivat astetta 1 ja 2 eivätkä vaatineet hoitoa. Tarkat tiedot ihottuman ja ripulin vaikeusasteista ja ilmaantuvuuksista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ovat jäljempänä kohdassa ”Valikoitujen haittavaikutusta kuvaus”.

Ylläpitohoito
Kahdessa muussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja plasebokontrolloidussa faasin III tutkimuksessa BO18192 (SATURN) ja BO25460 (IUNO) erlotinibia annettiin ylläpitohoitona ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen. Nämä tutkimukset tehtiin yhteensä 1 532 potilaalla, joilla oli edennyt, uusiutunut tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat olivat saaneet

ensilinjan standardihoitona platinapohjaista solunsalpaajahoitoa.

Tutkimuksissa BO18192 ja BO25460 yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset erlotinibilla hoidetuilla potilailla olivat ihottuma ja ripuli.

Toisen linjan ja myöhempien linjojen hoito
Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ihottuma ja ripuli satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (BR.21; erlotinibin annostelu toisessa linjassa). Useimpien oireiden vaikeusasteluokka oli 1/2, eivätkä ne vaatineet erityisiä toimenpiteitä.
Ihottuma ilmaantui keskimäärin 8 vuorokauden (mediaani) ja ripuli 12 vuorokauden (mediaani) kuluttua.

Haimasyöpä (erlotinibi-yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa)
Keskeisessä PA.3-haimasyöpätutkimuksessa, jossa potilaat saivat erlotinibia 100 mg:n annoksina yhdessä gemsitabiinin kanssa, yleisimmät haittavaikutukset olivat uupumus, ihottuma ja ripuli. Ihottuma ilmaantui keskimäärin 10 vuorokauden (mediaani) ja ripuli 15 vuorokauden (mediaani) kuluttua.

Haittavaikutustaulukko
Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen pelkästään erlotinibin tai erlotinibin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän käytössä havaittujen haittavaikutusten ilmaantuvuudesta esitetään taulukossa 1. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA -elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kunkin haittavaikutuksen esiintymistiheys esitetään seuraavaan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaituista haittavaikutuksista yleisyysluokittain

Infektiot	
Hyvin yleinen	infektio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahaluttomuus, painon lasku
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen	masennus
Hermosto	
Hyvin yleinen	neuropatia, päänsärky
Silmät	
Hyvin yleinen	silmän kuivuudesta johtuva sarveis- ja sidekalvon tulehdus
Yleinen	sarveiskalvotulehdus, sidekalvotulehdus
*Melko harvinainen**	silmäripsien muutokset*
Hyvin harvinainen	sarveiskalvon perforaatiot, sarveiskalvon haavauma, uveiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	hengenahdistus, yskä
Yleinen	nenäverenvuoto
Melko harvinainen	interstitiaalinen keuhkosairaus*
Ruoansulatuselimistö	

Hyvin yleinen	ripuli*, pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat
Yleinen	ruoansulatuskanavan verenvuoto*
Melko harvinainen	ruoansulatuskanavan perforaatio*
Harvinainen	suoliston ilmakuplatauti
Maksa ja sappi	
Hyvin yleinen	poikkeavuudet maksan toimintakokeissa*
Harvinainen	maksan vajaatoiminta*, hepatiitti
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	akuutti hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	ihottuma*, kutina
Yleinen	alopesia, ihon kuivuminen, kynnenvierustulehdus, karvatuppitulehdus, akne tai aknetyyppinen ihottuma, ihon haavaumat
Melko harvinainen	hirsutismi, kulmakarvojen muutokset, hauraat ja irtoilevat kynnet, lievät ihoreaktiot, kuten hyperpigmentaatio
Harvinainen	kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia
Hyvin harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	munuaisten vajaatoiminta
Hyvin yleinen	munuaistulehdus, proteinuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus, kuume, vilunpuistatukset

* Ks. lisätietoja jäljempänä kohdassa ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma

Ihottuma käsittää aknetyyppisen ihottuman. Ihottuma ilmenee yleensä lievänä tai keskivaikeana punoittavana ja märkänäppyläisenä ihottumana, joka voi ilmaantua auringolle altistuneille alueille tai pahentua näillä alueilla. Auringolle altistuvien potilaiden voi olla suositeltavaa käyttää suojaavaa vaatetusta ja/tai aurinkosuojavoidetta (esim. mineraaleja sisältävää aurinkosuojavoidetta).

Ripuli

Ripulista voi aiheutua elimistön kuivumista, hypokalemia ja munuaisten vajaatoiminta sekä kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2. Yhteenveto kussakin kliinisessä tutkimuksessa havaituista ihottuman ja ripulin ilmaantuvuudesta ja vaikeusasteesta

Tutkimus	Käyttöaihe	Ihottuma (%)					Ripuli (%)				
		Vaikeusaste			Toimenpide		Vaikeusaste			Toimenpide	
		Mikä tahansa	3	4	Lopetus[1]	Muutos[2]	Mikä tahansa	3	4	Lopetus[1]	Muutos[2]
ML20650	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	49,2	6.0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	39,4	5.0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Haimasyöpä	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Hoidon lopetus
2 Annosmuutos

Infektio
Nämä voivat olla vaikea-asteisia infektioita, joihin liittyy tai ei liity neutropeniaa, mukaan lukien keuhkokuume, sepsis ja selluliitti.

Silmäripsien muutokset
Muutoksia ovat mm. silmäripsien sisäänkasvaminen, liikakasvu ja paksuuntuminen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus
Interstitiaaliseen keuhkosairauteen liittyy kuolemaan johtaneita tapauksia erlotinibia ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai muiden pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten hoitoon saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4). Japanilaisilla potilailla on havaittu tavanomaista suurempi ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuskanavan verenvuoto
Ruoansulatuskanavan verenvuotoihin liittyy myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa joihinkin tapauksiin on liittynyt samanaikainen varfariinin käyttö ja joihinkin samanaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö (ks. kohta 4.5). Ruoansulatuskanavan perforaatioihin on liittynyt myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.4).

Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
Poikkeavuuksia ovat olleet suurentunut alaniiniaminotransferaasi- [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi- [ASAT] ja bilirubiinipitoisuus. Tapaukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita, luonteeltaan ohimeneviä tai niihin liittyi maksametastaaseja.

Maksan vajaatoiminta
Tähän liittyy kuolemaan johtaneita tapauksia. Riskitekijöitä voivat olla mm. potilaalla jo ennestään oleva maksasairaus tai samanaikaiset maksatoksiset lääkitykset (ks. kohta 4.4).

Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Näihin liittyy kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet
Terveet tutkimushenkilöt ovat sietäneet erlotinibia oraalisina kerta-annoksina, joissa on ollut enintään 1 000 mg ja syöpäpotilaat annoksina, joissa on ollut enintään 1 600 mg erlotinibia. Terveille tutkimushenkilöille annetut toistuvat 200 mg:n annokset kahdesti vuorokaudessa olivat huonosti siedettyjä jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten perusteella suositellun annoksen ylittäminen saattaa aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia, kuten ripulia, ihottumaa ja mahdollisesti maksan aminotransferaasiarvojen nousua.

Hoito
Jos yliannostusta epäillään, erlotinibi-lääkitys on keskeytettävä ja aloitettava oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EB02

Vaikutusmekanismi
Erlotinibi on ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyypin 1 (EGFR, joka tunnetaan myös nimellä HER1) tyrosiinikinaasin estäjä. Erlotinibi estää voimakkaasti EGFR:n solunsisäistä fosforylaatiota. EGFR ilmentyy terveiden solujen ja syöpäsolujen pinnalla. Ei-kliinisissä koemalleissa EGFR-fosfotyrosiinin esto johtaa solun kasvun pysähtymiseen ja/tai solukuolemaan.

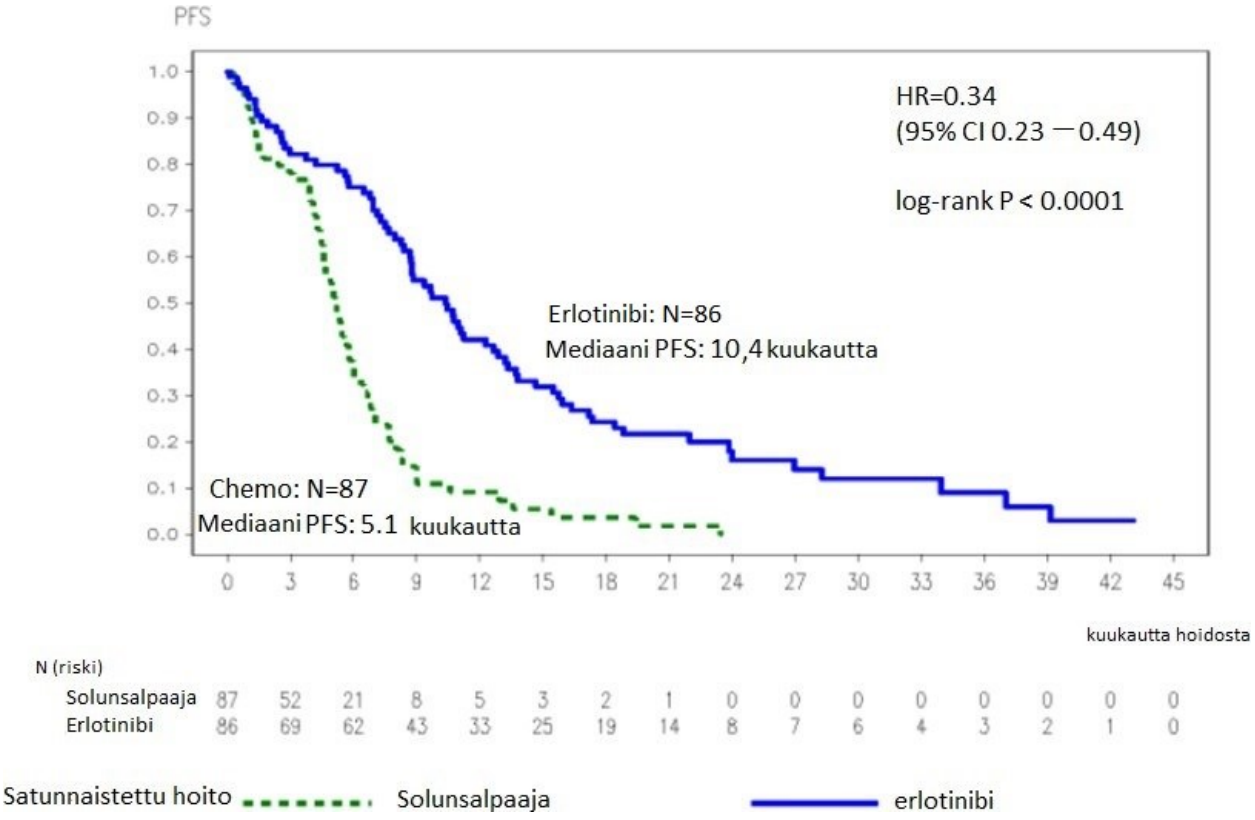
EGFR-mutaatiot saattavat aiheuttaa antiapoptoottisen ja proliferatiivisen signaalinvälitysreitin jatkuvan aktivaation. EGFR-mutaatiopositiivisissa kasvaimissa erlotinibin voimakas vaikutus perustuu erlotinibin voimakkaaseen kiinnittymiseen ATP:n sitoutumispaikkaan EGFR:n mutatoituneella kinaasialueella. Signaalinvälitysreitin estäminen estää solujen lisääntymisen ja käynnistää solukuolemat sisäisen apoptoottisen mekanismin kautta. Kasvaimen regressio havaitaan hiirimallissa, joka ilmentää näitä aktivoivia EGFR-mutaatioita.

Kliininen teho

Ensilinjan hoito NSCLC-potilaille, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita (erlotinibi-monoterapiahoito)

Erlotinibin teho osoitettiin avoimessa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa (ML20650, EURTAC), jossa ensilinjan NSCLC-potilailla oli aktivoivia EGFR-mutaatioita kasvaimissa. Tutkimukseen osallistui kaukaasialaisia potilaita, joilla oli metastasoitunut tai paikallisesti levinnyt NSCLC (aste IIIB ja IV). Potilaat, joiden kasvaimessa oli mutaatioita EGFR:n tyrosiinikinaasialueella (eksonissa 19 deleetio tai eksonissa 21 mutaatio), eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa tai muuta systeemistä kasvainkemoterapiaa levinneeseen tautiin. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen ryhmään, jotka saivat joko erlotinibi 150 mg -valmistetta tai enintään neljä hoitosykliä platinapohjaista yhdistelmähoitoa.
Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden määrittelemä PFS. Tehoa kuvaavat tulokset esitetään taulukossa 3.

Kuva 1: Kaplan–Meier-arvio tutkijoiden määrittelemästä taudin etenemisvapaa elinajasta (PFS) tutkimuksessa ML20650 (EURTAC) (cut-off: huhtikuussa 2012)



Taulukko 3: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa ML20650 (EURTAC) erlotinibi verrattuna solunsalpaajahoitoon

		Erlotinibi	**Solun-salpaajahoito**	**Riskisuhde (95 % CI)**	**p-arvo**
Suunniteltu välianalyysi (35 % OS maturity) (n =153)		n = 77	n = 76		
Cut-off date: Aug 2010	Ensisijainen päätetapahtuma: taudin etenemisvapaa elinaika (PFS, mediaani, kuukausina)* tutkijoiden määrittelemä **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p < 0,0001
	Riippumaton arviointilautakunta **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p =0,003

	Paras vastetaso (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Kokonaiselinaika (OS) (kuukausina)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Eksploratiivinen analyysi (40 % OS maturity) (n = 173) Cut-off date: Jan 2011		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaani, kuukausina), tutkijoiden määrittelemä	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
	Paras vastetaso (CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	OS (kuukausina)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Päivitetty analyysi (62 % OS maturity) (n = 173) Cut-off date: April 2012		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaani, kuukausina)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
	OS*** (kuukausina)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

CR = complete response = täydellinen vaste; PR = partial response = osittainen vaste
* Taudin etenemisen tai kuoleman riskissä havaittiin 58 %:n väheneminen.
** Tutkijoiden ja riippumattoman arviointilautakunnan arvioiden yhtäpitävyys oli 70 %.
*** Suurta vaihtovuorisuutta havaittiin 82 %:lla niillä solunsalpaajahaaran potilaista, jotka olivat saaneet jatkohoitoa EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjällä. Näistä potilasta kaikki paitsi kaksi olivat saaneet erlotinibia jatkohoitona.

Ylläpitohoito NSCLC-potilaille ensilinjan solunsalpaajan jälkeen (erlotinibi-monoterapiahoito)
Erlotinibin ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta NSCLC-potilailla on tutkittu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (BO18192, SATURN) ensilinjan solunsalpaajan jälkeen. Tutkimukseen osallistui 889 paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta ei- pienisoluista keuhkosyöpää sairastavaa potilasta, joilla tauti ei ollut edennyt platinapohjaisen yhdistelmähoidon 4 syklin jälkeen. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään (1:1), jotka saivat suun kautta kerran päivässä joko erlotinibi 150 mg -valmistetta tai plasebovalmistetta taudin etenemiseen asti. Ensisijaiseen päätetapahtumaan kuului taudin etenemisvapaa elinaika (PFS) kaikilla tutkimuspotilailla. Tutkimushaarojen välillä väestötilastolliset tekijät ja taudin piirteet olivat lähtötilanteessa hyvin tasapainossa. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli ECOG PS > 1 ja merkittävä maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Tässä tutkimuksessa kokonaispotilasjoukon todettiin hyötyneen hoidosta ensisijaisena päätetapahtumana olleen etenemisvapaan elinajan suhteen (HR = 0,71, p < 0,0001) sekä toissijaisena päätetapahtumana olleen kokonaiselinajan suhteen (HR = 0,81, p = 0,0088). Suurin hyöty havaittiin kuitenkin ennalta määritellyssä eksploratiivisessa analyysissä potilaista, joilla oli aktivoivia EGFR- mutaatioita (n = 49), missä todettiin merkittävä hyöty etenemisvapaan elinajan osalta (HR = 0,10, 95 % luottamusväli 0,04–0,25; p < 0,0001) ja kokonaiselinajan riskisuhteen osalta, joka oli 0,83 (95 %:n luottamusväli 0,34–2,02). EGFR-mutaatiopositiivisessa potilasjoukossa 67 % plaseboa saaneista potilaista sai toisen tai myöhemmän linjan hoitona EGFR-tyrosiinikinaasin estäjiä.

Tutkimukseen BO25460 (IUNO) osallistui 643 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt NSCLC ja joiden kasvaimissa ei ollut aktivoivia EGFR-mutaatioita (eksonissa 19 deleetio tai eksonissa 21 pistemutaatio [L858R]) ja joiden tauti ei ollut edennyt neljän hoitosyklin ajan annetun platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Tutkimuksen tavoite oli verrata kokonaiselinaikaa ensilinjan ylläpitohoitona annetun erlotinibihoidon

ja taudin etenemisen aikana annetun erlotinibihoidon välillä. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaa. Kokonaiselinaika käytettäessä erlotinibi-valmistetta ensilinjan ylläpitohoitona ei ollut parempi verrattuna erlotinibi-valmisteen käyttöön toisen linjan hoitona, kun potilaiden kasvaimessa ei ollut aktivoivaa EGFR-mutaatiota (HR = 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,85–1,22, p = 0,82). Toissijaisessa päätetapahtumassa eli etenemisvapaassa elinajassa ei todettu eroa erlotinibi-valmisteella ja plasebolla toteutetun ylläpitohoidon yhteydessä (HR = 0,94, 95 %:n luottamusväli 0,80–1,11; p = 0,48).

Tutkimuksen BO25460 (IUNO) tietojen perusteella erlotinibi-valmistetta ei suositella käytettäväksi ensilinjan ylläpitohoitona potilaille, joilla ei ole aktivoivaa EGFR-mutaatiota.

NSCLC-hoito, kun vähintään yksi aikaisempi solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi (erlotinibi-monoterapiahoito)

Erlotinibin teho ja turvallisuus toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa osoitettiin satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (BR.21), johon osallistuneilla 731 potilaalla oli paikallisesti levinnyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin vähintään yhden solunsalpaajahoidon, joka oli osoittautunut tehottomaksi. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään (2:1), jotka saivat joko erlotinibia 150 mg tai plasebovalmistetta suun kautta kerran päivässä. Tutkimuksen tulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika, taudin etenemisvapaa elinaika (PFS), hoitovaste, vasteen kesto, aika ennen keuhkosyöpään liittyvien oireiden (yskä, hengenahdistus ja kipu) pahenemista ja turvallisuus. Ensisijainen tulosmuuttuja oli elinaika.

Demografiset ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Noin kaksi kolmasosaa potilaista oli miehiä, ja ECOG-luokituksen mukainen toimintakyky oli lähtötilanteessa noin kolmanneksella potilaista 2 ja 9 %:lla potilaista 3. Erlotinibi-ryhmän potilaista 93 % ja plaseboryhmän potilaista 92 % oli saanut aikaisemmin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa, ja erlotinibi-ryhmän potilaista 36 % ja plaseboryhmästä 37 % oli saanut taksaanihoitoa.

Korjattu riskisuhde kuolemalle (hazard ratio, HR) erlotinibi-ryhmässä suhteessa plaseboryhmään oli 0,73 (95 %:n luottamusväli 0,60–0,87) (p = 0,001). Erlotinibi-ryhmän potilaista 31,2 % ja plaseboryhmän potilaista 21,5 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua. Kokonaiselinajan mediaani oli erlotinibi-ryhmässä 6,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,5–7,8 kuukautta) ja plaseboryhmässä 4,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 4,1–6,3 kuukautta).

Hoidon vaikutusta kokonaiselinaikaan tutkittiin erilaisissa potilaiden alaryhmissä. Erlotinibin vaikutus kokonaiselinaikaan oli samanlainen seuraavissa potilasryhmissä: lähtötason suorituskykyluokka (ECOG) 2-3 (riskisuhde 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai 0–1 (riskisuhde 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9), mies (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,6-0,9) tai nainen (riskisuhde 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,1), alle 65-vuotiaat potilaat (riskisuhde 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9) tai tätä vanhemmat potilaat (riskisuhde 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0), yksi aikaisempi hoitojakso (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai useampi kuin yksi hoitojakso (riskisuhde 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0), valkoihoiset (riskisuhde 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai aasialaiset potilaat (riskisuhde 0,61; 95 %:n luottamusväli 0,4–1,0), adenokarsinoomapotilaat (riskisuhde 0,71; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9) tai levyepiteelikarsinoomapotilaat (riskisuhde 0,67; 95 %:n luottamusväli 0,5–0,9). Sen sijaan vaikutusta kokonaiselinaikaan ei havaittu potilailla, joilla oli histologialtaan muu kasvain kuin adenokarsinooma tai levyepiteelikarsinooma (riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,7-1,5). Erlotinibin vaikutus kokonaiselinaikaan oli samanlainen potilailla, joilla oli diagnoosia tehtäessä alle asteen IV sairaus (riskisuhde 0,65; 95 %:n luottamusväli 0,5-0,8) kuin potilailla, joilla oli asteen IV sairaus (riskisuhde 0,92; 95%:n luottamusväli 0,7-1,2). Potilaat, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet,

hyötyivät erlotinibista enemmän (riskisuhde 0,42; 95 %:n luottamusväli 0,28–0,64) verrattuna nykyisiin tupakoitsijoihin tai aikaisemmin tupakoineisiin potilaisiin (riskisuhde 0,87; 95 %:n luottamusväli 0,71–1,05).
Niillä 45 %:lla potilaista, joiden kasvainten EGFR-status tunnettiin, riskisuhde oli EGFR-positiivisten potilaiden osalta 0,68 (95 %:n luottamusväli 0,49–0,94) ja EGFR-negatiivisten osalta 0,93 (95 %:n luottamusväli 0,63–1,36). EGFR-status määritettiin immunohistokemiallisesti käyttäen EGFR pharmDx -systeemiä. EGFR-negatiiviseksi määriteltiin tapaukset, joissa alle 10 % kasvainsoluista värjäytyi. Muilla 55 %:lla potilaista, joilla EGFR-statusta ei tunnettu, riskisuhde oli 0,77 (95 %:n luottamusväli 0,61–0,98).

Taudin etenemisvapaan elinajan mediaani oli erlotinibi-ryhmässä 9,7 viikkoa (95 %:n luottamusväli 8,4–12,4 viikkoa) ja plaseboryhmässä 8,0 viikkoa (95 %:n luottamusväli 7,9–8,1 viikkoa).

RECIST-kriteereihin perustuva objektiivinen hoitovaste oli erlotinibi-ryhmässä 8,9 % (95 %:n luottamusväli 6,4–12,0). Ensimmäiset 330 potilasta arvioitiin keskitetysti (hoitovaste 6,2 %), ja tutkijat arvioivat 401 potilasta (hoitovaste 11,2 %).
Vasteen keston mediaani oli 34,3 viikkoa, vaihteluväli oli 9,7–57,6+ viikkoa. Täydellinen vaste, osittainen vaste tai stabiili tauti todettiin erlotinibi-ryhmässä 44,0 %:lla ja plaseboryhmässä 27,5 %:lla potilaista (p = 0,004).

Erlotinibin aikaansaama elinaikahyöty tuli esiin myös potilailla, joilla ei saavutettu objektiivista tuumorivastetta (RECIST-kriteerien perusteella). Tästä oli osoituksena se, että riskisuhde kuolemalle oli 0,82 (95 %:n luottamusväli 0,68–0,99) potilailla, joiden paras hoitovaste oli stabiili tai etenevä tauti.

Erlotinibilla oli suotuisa vaikutus oireisiin, sillä se viivästytti merkitsevästi yskän, hengenahdistuksen ja kivun pahenemista plasebovalmisteeseen verrattuna.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa (MO22162, CURRENTS) verrattiin kahta erlotinibi-annosta (300 mg versus 150 mg) paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) sairastavilla tupakoivilla (keskimäärin 38 askivuotta) potilailla toisen linjan hoidossa, kun solunsalpaajahoito oli epäonnistunut. 300 mg:n erlotinibi-annoksesta ei osoitettu etenemisvapaan elinajan suhteen suurempaa hyötyä suositeltuun annokseen nähden (7,00 viikkoa [300 mg:n annos] vs 6,86 viikkoa [suositeltu annos]).

Kaikki toissijaiset tehon päätetapahtumat olivat yhdenmukaisia ensisijaisen päätetapahtuman kanssa, eikä kokonaiselinajassa havaittu eroa 300 mg ja 150 mg erlotinibia vuorokaudessa saaneiden potilaiden välillä (riskisuhde [HR] 1,03, 95 %:n luottamusväli 0,80–1,32). 300 mg:n ja 150 mg:n annosten turvallisuutta koskevat tiedot olivat verrannolliset. Suurempia erlotinibiannoksia saaneilla potilailla todettiin kuitenkin ihottuman, interstitiaalisen keuhkosairauden ja ripulin ilmaantuvuuden numeerista lisääntymistä. CURRENTS-tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella suuremmasta 300 mg:n erlotinibiannoksesta ei havaittu aktiivisesti tupakoivilla potilailla olevan hyötyä suositeltuun 150 mg:n annokseen verrattuna.

Potilaita ei valikoitu tähän tutkimukseen EGFR-mutaatiostatuksen perusteella. Ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2.

Haimasyöpä (erlotinibi yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa PA.3-tutkimuksessa)
Erlotinibin ja gemsitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin paikallisesti levinneen,

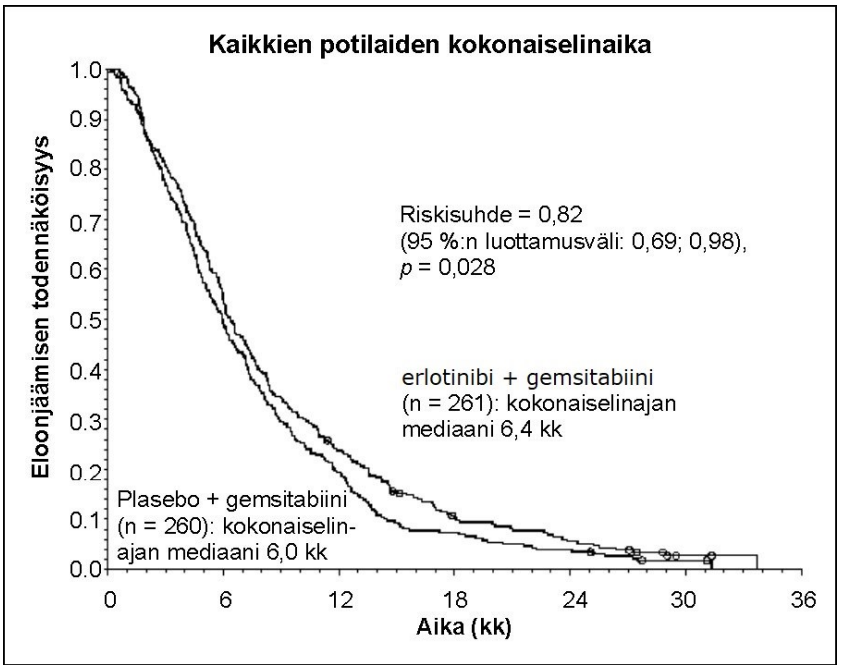
leikattavaksi soveltumattoman tai metastasoituneen haimasyövän ensivaiheen hoitona satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko erlotinibia tai plaseboa kerran vuorokaudessa jatkuvan hoito-ohjelman mukaan sekä gemsitabiinia laskimoon [1 000 mg/m^2, 1. hoitojakso – 8 viikkoa: 1., 8., 15., 22., 29., 36. ja 43. päivänä; 2. hoitojakso ja sitä seuraavat jaksot – 4 viikkoa: 1., 8. ja 15. päivänä (hyväksytty annos ja hoito-ohjelma haimasyövässä, ks. gemsitabiinin valmisteyhteenveto)]. Erlotinibi tai plasebo otettiin suun kautta kerran vuorokaudessa taudin etenemiseen tai sietämättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti. Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli elinaika.

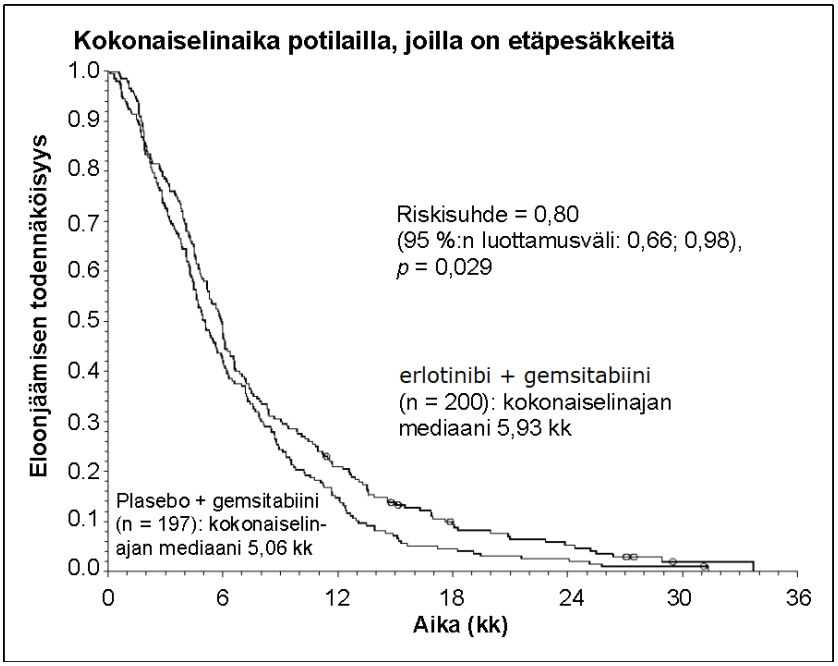
Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat lähtötilanteessa samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä, erlotinibia 100 mg:n annoksina ja gemsitabiinia tai plaseboa ja gemsitabiinia saaneessa ryhmässä, lukuun ottamatta hieman suurempaa naisten osuutta erlotinibi/gemsitabiini-haarassa verrattuna plasebo/gemsitabiini-haaraan:

Lähtötilanne	**Erlotinibi**	**Plasebo**
Naiset	51 %	44 %
ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa (PS) = 0	31 %	32 %
ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa (PS) = 1	51 %	51 %
ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa (PS) = 2	17 %	17 %
Metastasoitunut tauti lähtötilanteessa	77 %	76 %

Elinajan arviointi tehtiin hoitoaikeen (”intent-to-treat”) mukaisessa potilasjoukossa, ja se perustui elinajan seurantatietoihin. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa (metastasoitunutta ja paikallisesti edennyttä tautia koskevat tulokset on saatu eksploratiivisesta alaryhmäanalyysistä).

Tulosmuuttuja	**Erlotinibi (kk)**	**Plasebo (kk)**	**Ero (Δ) (kk)**	**Luottamus-väli erolle (Δ)**	**Riski-suhde**	**Luottamusväli riskisuhteelle**	***p*-arvo**
Kaikki potilaat							
Kokonaiselinajan mediaani	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
Kokonaiselinajan keskiarvo	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
Potilaat, joilla metastasoitunut tauti							
Kokonaiselinajan mediaani	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
Kokonaiselinajan keskiarvo	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
Potilaat, joilla paikallisesti edennyt tauti							
Kokonaiselinajan mediaani	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
Kokonaiselinajan keskiarvo	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			





Post-hoc-analyysin mukaan potilaat, joiden kliininen tila on lähtötilanteessa suotuisa (alhainen kivun intensiteetti, hyvä elämänlaatu ja hyvä suorituskyky), saattavat hyötyä erlotinibi-hoidosta muita potilaita enemmän. Hyöty tulee parhaiten esille, jos potilaan kivun intensiteettiä mittaava pistemäärä lähtötilanteessa on alhainen.

Post-hoc-analyysissä erlotinibia saaneilla potilailla, joille kehittyi ihottuma, kokonaiselinajan mediaani oli pidempi verrattuna potilaisiin, joille ei kehittynyt ihottumaa (kokonaiselinajan mediaani 7,2 kk vs 5 kk; riskisuhde 0,61).
Erlotinibia saavista potilaista 90 %:lle kehittyi ihottuma ensimmäisten 44 päivän aikana. Aika

(mediaani) ihottuman ilmaantumiselle oli 10 päivää.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset erlotinibin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ja haimasyövässä (ks. kohta 4.2 *Pediatriset potilaat*).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Suun kautta annetun erlotinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua annostelusta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 59 %. Ruoka saattaa suurentaa lääkeainealtistusta oraalisen annoksen jälkeen.

Jakautuminen
Erlotinibin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo on 232 l. Aine jakautuu myös ihmisen kasvainkudokseen. Erlotinibin pitoisuus kasvainkudoksessa oli keskimäärin 1 185 ng/g tutkimuksessa, jossa neljälle potilaalle (kolmella ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ja yhdellä kurkunpään syöpä) annettiin erlotinibia 150 mg/vrk suun kautta ja kasvainnäytteet otettiin 9. hoitopäivänä kirurgisesti poistetuista kasvaimista. Tämä vastasi keskimäärin 63 %:a (vaihteluväli 5–161 %) vakaan tilan aikana mitatusta huippupitoisuudesta plasmassa. Tärkeimpien aktiivisten metaboliittien pitoisuus kasvainkudoksessa oli keskimäärin 160 ng/g, mikä vastasi keskimäärin 113 %:a (vaihteluväli 88–130 %) todetusta vakaan tilan huippupitoisuudesta plasmassa. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 95 %. Erlotinibi sitoutuu seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG).

Biotransformaatio
Erlotinibi metaboloituu ihmisen maksassa maksan sytokromientsyymien, pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP1A2:n, välityksellä. Maksan ulkopuolella tapahtuva metabolia, CYP3A4-entsyymin välityksellä suolistossa, CYP1A1:n välityksellä keuhkoissa ja CYP1B1:n välityksellä kasvainkudoksessa, vaikuttaa mahdollisesti myös erlotinibin metaboliseen puhdistumaan.

Kolme päämetaboliareittiä on tunnistettu: 1) toisen tai molempien sivuketjujen O-demetylaatio ja sitä seuraava hapettuminen karboksyylihapoiksi, 2) asetyleeniosan hapettuminen ja sitä seuraava hydrolyysi aryylikarboksyylihapoksi ja 3) fenyyliasetyleeniosan aromaattinen hydroksylaatio. Ei-kliinisissä *in vitro* -analyyseissä ja *in vivo* -kasvainmalleissa jommankumman sivuketjun O-demetylaation kautta muodostuneilla erlotinibin päämetaboliiteilla, OSI-420:llä ja OSI-413:lla, on erlotinibiin verrattava teho. Niiden pitoisuus plasmassa on < 10 % erlotinibin pitoisuudesta, ja niillä on samanlainen farmakokinetiikka kuin erlotinibilla.

Eliminaatio
Erlotinibi erittyy pääasiassa metaboliitteina ulosteeseen (> 90 %), ja munuaisten kautta eliminoituu vain pieni osa (noin 9 %) oraalisesta annoksesta. Alle 2 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy lähtöaineena. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä erlotinibia ainoana lääkkeenä saaneilla 591 potilaalla näennäisen puhdistuman keskiarvo oli 4,47 l/h ja puoliintumisajan mediaani 36,2 tuntia. Siten vakaan tason pitoisuus plasmassa saavutetaan todennäköisesti noin 7–8 vuorokaudessa.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu merkittävää yhteyttä ennustetun

näennäisen puhdistuman ja potilaan iän, painon, sukupuolen tai etnisen taustan välillä. Potilaaseen liittyviä tekijöitä, jotka korreloivat erlotinibin farmakokinetiikkaan, olivat seerumin kokonaisbilirubiini, AAG ja tämänhetkinen tupakointi. Seerumin kohonneisiin kokonaisbilirubiini- ja AAG-pitoisuuksiin liittyi hidastunut erlotinibin puhdistuma. Näiden erojen kliininen merkitys on epäselvä. Tupakoitsijoilla erlotinibin puhdistuma oli sen sijaan nopeutunut. Tämä havainto vahvistettiin tupakoimattomilla ja tupakoivilla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 150 mg:n kerta-annos erlotinibia suun kautta. C_{max}-arvon geometrinen keskiarvo oli 1056 ng/ml tupakoimattomilla ja 689 ng/ml tupakoitsijoilla; tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien keskiarvojen suhde oli 65,2 % (95 %:n luottamusväli: 44,3–95,9; $p = 0,031$). AUC_{0-inf}-arvon geometrinen keskiarvo oli 18726 ng•h/ml tupakoimattomilla ja 6718 ng•h/ml tupakoitsijoilla; keskiarvojen suhde oli 35,9 % (95 %:n luottamusväli: 23,7–54,3; $p < 0,0001$). C_{24h}-arvon geometrinen keskiarvo oli 288 ng/ml tupakoimattomilla ja 34,8 ng/ml tupakoitsijoilla; keskiarvojen suhde oli 12,1 % (95 %:n luottamusväli: 4,82–30,2; $p = 0,0001$).
Faasin III NSCLC pivotaalitutkimuksessa tupakoitsijoilla erlotinibin alhaisin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa oli 0,65 µg/ml (n = 16), joka oli noin 2 kertaa alhaisempi kuin tupakoinnin lopettaneilla tai potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (1,28 µg/ml, n = 108). Tämä vaikutus oli seurausta erlotinibin näennäisen plasmapuhdistuman 24 %:n noususta. Faasin I annosvastetutkimuksessa tupakoivien NSCLC-potilaiden farmakokineettiset analyysit tehtiin vakaassa tilassa. Analyysit osoittivat, että erlotinibialtistuma kasvoi suhteessa annokseen, kun erlotinibin annosta nostettiin 150 mg:sta korkeimpaan siedettyyn 300 mg:n annokseen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa oli tupakoitsijoilla 1,22 µg/ml (n = 17) 300 mg:n annoksella. Ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1.

Farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella tupakoitsijoita tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi erlotinibi-hoidon ajaksi, sillä muutoin plasman lääkeainepitoisuudet saattavat pienentyä.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella opioidi näytti suurentavan altistusta noin 11 %.

Toisessa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä erlotinibia koskevat tiedot oli saatu 204 haimasyöpäpotilaalta, jotka saivat yhdistelmähoitona erlotinibia ja gemsitabiinia. Tämä analyysi osoitti, että erlotinibin puhdistumaan vaikuttavat kovariaatit olivat haimasyöpätutkimuksen potilailla hyvin samankaltaiset kuin aikaisemmassa farmakokineettisessä analyysissä potilailla, jotka saivat erlotinibia ainoana lääkeaineena. Uusia kovariaattivaikutuksia ei havaittu. Gemsitabiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut erlotinibin puhdistumaan plasmasta.

Munuaisten vajaatoiminta
Erlotinibi ja sen metaboliitit eivät erity merkittävässä määrin munuaisten kautta, sillä vain alle 9 % kerta-annoksesta erittyy virtsaan. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä erlotinibipuhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä ei havaittu kliinisesti merkittävää yhteyttä. Tutkimustuloksia ei ole potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma oli alle 15 ml/min.

Maksan vajaatoiminta
Erlotinibi poistuu pääasiassa maksan kautta. Kiinteitä kasvaimia ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh pistemäärä 7–9), erlotinibin AUC_{0-t}-arvon geometrinen keskiarvo oli 27 000 ng•h/ml ja C_{max}-arvon 805 ng/ml. Potilailla, joiden maksa toimi normaalisti mukaan lukien potilaat, joilla oli primaarinen maksasyöpä tai maksametastaaseja, vastaavat arvot olivat 29 300 ng•h/ml ja 1 090 ng/ml. Vaikka C_{max}-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eroa ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta erlotinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä seerumin

kohonneisiin kokonaisbilirubiinipitoisuuksiin liittyi hitaampi erlotinibin puhdistuma.

Iäkkäät potilaat
Ei ole tutkittu erikseen iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat
Ei ole tutkittu erikseen pediatrisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisen annostelun vaikutukset, joita havaittiin vähintään yhdellä eläinlajilla tai yhdessä tutkimuksessa, kohdistuivat sarveiskalvoon (atrofia, haavaumat), ihoon (karvatuppien degeneraatio ja tulehdus, punoitus ja karvanlähtö), munasarjoihin (atrofia), maksaan (maksanekroosi), munuaisiin (munuaisten papillanekroosi ja munuaistiehyiden laajentuma) ja ruoansulatuselimistöön (hidastunut mahalaukun tyhjeneminen ja ripuli). Punasoluarvot olivat alentuneet ja valkosoluarvot, pääasiassa neutrofiiliarvo, olivat koholla. Lisäksi havaittiin hoitoon liittyviä ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvojen nousuja. Nämä löydökset tehtiin altistuksen ollessa selvästi kliinisesti merkittävän altistustason alapuolella.

Vaikutusmekanisminsa perusteella erlotinibi saattaa olla teratogeeninen. Lisääntymistoimintoihin kohdistuvaa toksisuutta selvittelevissä tutkimuksissa rotille ja kaniineille annettiin lähes maksimaalisia siedettyjä annoksia ja/tai emolle toksisia annoksia. Tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoimintoihin kohdistuvia (alkiotoksisuutta rotilla ja alkion resorptiota sekä sikiötoksisuutta kaniineilla) ja kehitykseen kohdistuvia (jälkeläisten kasvun hidastumista ja elinajan lyhenemistä rotilla) toksisia vaikutuksia, mutta teratogeenisuutta tai fertiliteetin heikkenemistä ei havaittu. Nämä löydökset tehtiin kliinisesti merkittävällä altistustasolla.

Erlotinibilla saatiin negatiivinen tulos tavanomaisissa genotoksisuustutkimuksissa. Tulokset olivat negatiivisia kaksi vuotta kestäneissä rottien ja hiirten karsinogeenisuustutkimuksissa, vaikka altistukset ylittivät ihmisen terapeuttisen altistuksen (2 ja 10 kertaa korkeampi perustuen C_{max}- ja/tai AUC-arvoihin).

Rotilla havaittiin lievä fototoksinen ihoreaktio UV-säteilyaltistuksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Natriumlauryylisulfaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Kalsiumsilikaatti (E522)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste
Hypromelloosi (E464)
Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Punainen rautaoksidi (E172) – vain 100 mg
Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 25 mg ja 100 mg

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Alu/PVC//paperi/Alu): 30 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia, rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 36827
100 mg: 36828
150 mg: 36829

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.6.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erlotinib Krka 25 mg filmdragerade tabletter
Erlotinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter
Erlotinib Krka 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Erlotinib Krka 25 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg erlotinib (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 15,72 mg laktos.

Erlotinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg erlotinib (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 62,89 mg laktos.

Erlotinib Krka 150 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg erlotinib (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 94,34 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Erlotinib Krka 25 mg filmdragerade tabletter
Blekgula, runda, svagt bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 25 på ena sidan av tabletten. Tablettdimension: diameter ca 6 mm.

Erlotinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter
Blekt orangerosa, runda, svagt bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 100 på ena sidan av tabletten. Tablettdimension: diameter ca 11 mm.

Erlotinib Krka 150 mg filmdragerade tabletter
Vita till nästan vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 150 på ena sidan av tabletten. Tablettdimension: diameter ca 12 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icke-småcellig lungcancer (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)
Erlotinib Krka är indicerat som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-aktiverande mutationer.

Erlotinib Krka är också indicerat för underhållsbehandling hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med EGFR-aktiverande mutationer och stabil sjukdom efter första linjens kemoterapi.

Erlotinib Krka är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. Hos patienter med tumörer utan EGFR-aktiverande mutationer är Erlotinib Krka indicerat när andra behandlingsalternativ inte anses lämpliga.

När Erlotinib Krka förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad.

Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-IHC-negativa tumörer (se avsnitt 5.1).

Pankreascancer
Erlotinib Krka i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer.

När Erlotinib Krka förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Ingen överlevnadsfördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Erlotinib Krka bör ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Patienter med icke-småcellig lungcancer
Test för EGFR-mutation bör genomföras i enlighet med de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Den rekommenderade dagliga dosen av Erlotinib Krka är 150 mg som tas minst en timme före eller två timmar efter födointag.

Patienter med pankreascancer
Den rekommenderade dagliga dosen av Erlotinib Krka är 100 mg som tas minst en timme före eller två timmar efter födointag, i kombination med gemcitabin (se gemcitabins produktresumé för indikationen pankreascancer). Hos patienter som inte utvecklar hudutslag (rash) inom de första 4–8 veckornas behandling ska fortsatt behandling med Erlotinib Krka utvärderas på nytt (se avsnitt 5.1).

Om dosjustering krävs ska dosen minskas stegvis med 50 mg i taget (se avsnitt 4.4).
Erlotinib Krka finns tillgängligt i styrkorna 25 mg, 100 mg och 150 mg.
Samtidig användning av substrat och modulatorer för CYP3A4 kan kräva dosjustering (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion
Erlotinib elimineras genom levermetabolism och utsöndring via gallan. Även om exponering av erlotinib var likadan hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7–9) jämfört med patienter med adekvat leverfunktion, ska försiktighet iakttas när Erlotinib Krka administreras till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosreduktion eller avbrytande av behandling med Erlotinib Krka ska övervägas om allvarliga biverkningar förekommer. Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (ASAT/SGOT och ALAT/SGPT >5 x ULN). Användning av Erlotinib Krka hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatininkoncentration > 1,5 gånger den övre normalgränsen). Baserat på farmakokinetiska data tycks inte dosjusteringar vara nödvändiga för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Användning av Erlotinib Krka hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för erlotinib i de godkända indikationerna har inte fastställts för patienter under 18 år. Användning av Erlotinib Krka hos pediatriska patienter rekommenderas inte.

Rökare
Cigarettrökning har visats minska exponeringen av erlotinib med 50–60 %. Den maximala tolererade dosen av Erlotinib Krka var 300 mg hos patienter med NSCLC som rökte cigaretter. 300 mg-dosen visade ingen förbättrad effekt i andra linjens behandling efter svikt på kemoterapi jämfört med den rekommenderade dosen på 150 mg, hos patienter som fortsätter att röka cigaretter. Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib. Nuvarande rökare ska rådas att sluta röka (se avsnitt 4.4, 4.5, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot erlotinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Bedömning av EGFR-mutationsstatus
När användning av Erlotinib Krka som första linjens behandling eller underhållsbehandling övervägs för lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC är det viktigt att EGFR-mutationsstatus hos patienten bestäms.

Ett validerat, robust, tillförlitligt och känsligt test med ett förspecificerat tröskelvärde för positivitet och som visats fungera för bestämning av EGFR-mutationsstatus, antingen med tumör-DNA från ett vävnadsprov eller cirkulerande fritt DNA (cfDNA) från blodprov (plasma), ska genomföras enligt lokal medicinsk praxis.

Om ett plasmabaserat cfDNA-test används och resultatet är negativt för aktiverande mutationer ska, där så är möjligt, ett vävnadstest tas på grund av risken för falskt negativa resultat från ett plasmabaserat test.

Rökare

Rökare bör rådas att sluta röka eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med icke-rökare. Minskningen är troligen av klinisk betydelse (se avsnitt 4.2, 4.5, 5.1 och 5.2).

Interstitiell lungsjukdom
Mindre vanliga fall, liknande interstitiell lungsjukdom (ILS), inkluderande dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med erlotinib för icke-småcellig lungcancer (NSCLC), pankreascancer eller andra avancerade solida tumörer. I den pivotala studien BR.21 var förekomsten av ILS (0,8 %) densamma för både placebo- och erlotinibgruppen hos patienter med NSCLC. I en metaanalys av randomiserade kontrollerade kliniska prövningar (exkluderande fas I och enarmade fas II studier på grund av avsaknad av kontrollgrupper) på icke-småcellig lungcancer var incidensen av ILS-liknande händelser 0,9 % med erlotinib jämfört med 0,4 % hos patienter i kontrollarmarna. I pankreascancerstudien i kombination med gemcitabin, var förekomsten av biverkningar liknande ILS 2,5 % i gruppen som fick erlotinib plus gemcitabin jämfört med 0,4 % i behandlingsgruppen med placebo plus gemcitabin. De diagnoser som rapporterades hos patienter som misstänktes ha biverkningar liknande ILS omfattade pneumonit, strålningspneumonit, överkänslighetspneumonit, interstitiell pneumoni, interstitiell lungsjukdom, obliterativ bronkiolit, lungfibros, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), alveolit och lunginfiltration. Symtom startade från ett par dagar till flera månader efter att behandling med erlotinib inletts. Det var vanligt med komplicerande eller bidragande faktorer såsom samtidig eller tidigare kemoterapi, tidigare strålning, etablerad parenkymal lungsjukdom, metastaserad lungsjukdom eller lunginfektioner. En högre förekomst av ILS (cirka 5 % med en dödlighet på 1,5 %) ses hos patienter i studier genomförda i Japan.

Hos patienter som plötsligt utvecklar nya och/eller progressiva och oförklarliga lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med erlotinib avbrytas i väntan på diagnostisk utredning. Patienter som samtidigt behandlas med erlotinib och gemcitabin ska noggrant kontrolleras avseende utveckling av biverkningar liknande ILS. Om ILS diagnosticeras, ska erlotinib sättas ut och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Diarré, dehydrering, elektrolytrubbningar och njursvikt
Diarré (inklusive mycket sällsynta fall med dödlig utgång) har uppträtt hos ca 50 % av patienter som behandlats med erlotinib, och måttlig eller svår diarré ska behandlas med t.ex. loperamid. I vissa fall kan en dosreduktion vara nödvändig. I de kliniska studierna minskades doserna stegvis med 50 mg i taget.

Dosreduktioner med 25 mg i taget har inte studerats. Vid svår eller långvarig diarré, illamående, anorexi eller kräkningar förknippade med dehydrering ska behandling med erlotinib avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas för att behandla dehydreringen (se avsnitt 4.8). Sällsynta fall av hypokalemi och njursvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats. Vissa fall var sekundära effekter av svår dehydrering pga diarré, kräkningar och/eller anorexi, medan andra komplicerades av samtidig kemoterapibehandling. För svåra eller ihållande fall av diarré, eller för tillstånd som leder till dehydrering, framförallt hos grupper av patienter med försvårande riskfaktorer (särskilt samtidig kemoterapi och andra behandlingar, symtom eller sjukdomar eller andra predisponerande omständigheter inklusive hög ålder), bör behandling med erlotinib tillfälligt avbrytas och erforderliga åtgärder vidtas för att intensivt rehydrera patienterna intravenöst. Dessutom bör njurfunktion och serumelektrolyter, inklusive kalium, kontrolleras hos patienter med risk för dehydrering.

Hepatotoxicitet
Allvarliga fall av läkemedelsinducerad leverskada (DILI) inklusive hepatit, akut hepatit och leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med erlotinib. Riskfaktorer kan omfatta leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel. Periodisk uppföljning av leverfunktionen rekommenderas under behandling med erlotinib. Frekvensen för kontroll av leverfunktionen bör ökas hos patienter som redan har nedsatt leverfunktion eller biliär obstruktion. Snabb klinisk utvärdering och kontroll av leverfunktionsprover bör göras hos patienter som rapporterar symtom

som kan tyda på leverskada. Behandling med erlotinib ska avbrytas vid allvarliga förändringar av leverfunktionen (se avsnitt 4.8). Användning av erlotinib hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Gastrointestinal perforation
Patienter som behandlas med erlotinib har en ökad risk att utveckla gastrointestinal perforation, vilket observerades som mindre vanligt förekommande (inklusive vissa fall med dödlig utgång). Patienter som samtidigt behandlas med angiogeneshämmare, kortikosteroider, NSAIDs och/eller taxanbaserad kemoterapi eller som tidigare har haft peptiskt ulcus eller divertikulär sjukdom har en ökad risk. Erlotinib behandling ska avbrytas permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.8).

Bullösa och exfoliativa hudsjukdomar
Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inkluderande mycket sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, som i vissa fall var fatala (se avsnitt 4.8). Erlotinib behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienten utvecklar allvarliga bullösa, vesikulära eller exfoliativa tillstånd. Patienter med bullösa och exfoliativa hudsjukdomar bör testas för hudinfektion och behandlas enligt lokala behandlingsriktlinjer.

Ögonsjukdomar
Patienter som uppvisar tecken och symtom på keratit så som akut eller försämrad; ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller rött öga ska remitteras omgående till en oftalmologispecialist. Om diagnosen ulcerös keratit bekräftas, ska behandling med erlotinib avbrytas eller avslutas. Om keratit diagnosticeras ska fördelar och risker med fortsatt behandling noga övervägas. Erlotinib ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare keratit, ulcerativ keratit eller svårt torra ögon. Kontaktlinsanvändning är också en riskfaktor för keratit och ulceration. Mycket sällsynta fall av sår på, eller perforation av hornhinnan har rapporterats vid användning av erlotinib (se avsnitt 4.8).

Interaktioner med andra läkemedel
Potenta inducerare av CYP3A4 kan minska effekten av erlotinib medan potenta hämmare av CYP3A4 kan leda till ökad toxicitet. Samtidig behandling med dessa typer av läkemedel ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Andra former av interaktioner
Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i övre delen av magtarmkanalen, såsom protonpumpshämmare, H2-antagonister och antacida, kan ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av erlotinib vid samtidig administrering med sådana läkemedel. Kombination av erlotinib med protonpumpshämmare ska undvikas. Effekterna av samtidig administrering av erlotinib med H2-antagonister och antacida är okända; dock är en minskad biotillgänglighet trolig. Samtidig administrering av sådana kombinationer ska därför undvikas (se avsnitt 4.5). Om användning av

antacida bedöms vara nödvändig under behandling med erlotinib ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av erlotinib.

Hjälpämnen
Erlotinib Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Erlotinib och andra CYP-substrat
Erlotinib är en potent hämmare av CYP1A1, och en måttlig hämmare av CYP3A4 och CYP2C8, samt en stark hämmare av glukuronidering med UGT1A1 *in vitro*.
Den fysiologiska betydelsen av den starka CYP1A1-hämningen är inte känd då CYP1A1 uttrycks i mycket begränsad omfattning i human vävnad.

När erlotinib gavs tillsammans med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP1A2, ökade erlotinibs exponering [AUC] signifikant med 39 %, medan det inte var någon statistiskt signifikant förändring av C_{max}. På liknande sätt ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten med 60 % och C_{max} med 48 %. Den kliniska betydelsen av denna ökning har inte fastställts. Försiktighet bör iakttas när ciprofloxacin eller potenta CYP1A2 hämmare (t.ex. fluvoxamin) kombineras med erlotinib. Om biverkningar som förknippas med erlotinib observeras kan erlotinibdosen reduceras.

Tidigare behandling eller samtidig behandling med erlotinib förändrade inte clearance av de prototypa CYP3A4-substraten midazolam och erytromycin, men verkade minska den orala biotillgängligheten av midazolam med upp till 24 %. En annan klinisk studie visade att erlotinib inte påverkade farmakokinetiken av CYP3A4/2C8-substratet paklitaxel vid samtidig administrering. Betydelsefulla interaktioner med avseende på clearance av andra CYP3A4-substrat är därför inte troliga.

Hämning av glukuronidering kan orsaka interaktioner med läkemedel som är substrat till UGT1A1 och som enbart elimineras på detta sätt. Patienter med låga nivåer av UGT1A1 eller som har genetiska rubbningar av glukuronideringen (t.ex. Gilberts sjukdom) kan uppvisa ökade serumkoncentrationer av bilirubin och måste behandlas med försiktighet.

Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolisering av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och CYP1B1 i tumörvävnad kan också potentiellt bidra till den metaboliska eliminationen av erlotinib. Potentiella interaktioner kan uppträda med aktiva substanser som metaboliseras av, eller som är hämmare eller inducerare av, dessa enzymer.

Potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten minskar metabolismen av erlotinib och ökar erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av erlotinib och ketokonazol (200 mg peroralt två gånger dagligen i 5 dagar), en potent CYP3A4-hämmare, i en ökning av erlotinibs exponering (86 % av AUC och 69 % av C_{max}). Försiktighet ska därför iakttas när erlotinib kombineras med en potent CYP3A4-hämmare, t.ex. antimykotika av azoltyp (såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), proteashämmare, erytromycin eller klaritromycin. Om nödvändigt bör erlotinibdosen reduceras, framförallt om besvärande biverkningar observeras.

Potenta inducerare av CYP3A4-aktiviteten ökar metabolismen av erlotinib och minskar signifikant erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie medförde samtidig administrering av erlotinib och rifampicin (600 mg peroralt en gång dagligen i 7 dagar), en potent inducerare av CYP3A4, en minskning av medianvärdet för erlotinibs AUC med 69 %. Samtidig administrering av rifampicin med erlotinib i en singeldos om 450 mg resulterade i en medelexponering av erlotinib (AUC) på 57,5 % av den som fås efter en oral singeldos om 150 mg erlotinib utan rifampicin. Samtidig behandling av erlotinib med inducerare av CYP3A4 bör därför undvikas. För patienter som behöver samtidig behandling med erlotinib och en potent inducerare av CYP3A4, såsom rifampicin, bör en dosökning till 300 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning (som inkluderar njur- och leverfunktion samt serumelektrolyter). Om denna dosering tolereras väl under mer än 2 veckor kan en ytterligare dosökning till 450 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning. Minskad exponering kan också uppträda med andra inducerare t.ex. fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesört (*hypericum perforatum*). Försiktighet ska iakttas när dessa aktiva substanser kombineras med erlotinib. Om möjligt ska alternativa behandlingar som saknar potent CYP3A4-inducerande aktivitet övervägas.

Erlotinib och kumarinderiverade antikoagulantia
Interaktion med kumarinderiverade antikoagulantia, inklusive warfarin, som leder till ökad internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) och blödningshändelser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får erlotinib. Patienter som behandlas med kumarinderiverade antikoagulantia ska regelbundet kontrolleras avseende några förändringar i protrombintid eller INR.

Erlotinib och statiner
Kombinationen av erlotinib och en statin kan öka risken för statin-inducerad myopati, inklusive rabdomyolys, vilket observerats i sällsynta fall.

Erlotinib och rökare
Resultat från en farmakokinetisk interaktionsstudie indikerade en signifikant 2,8-, 1,5- och 9-faldig minskning av AUC_{inf}, C_{max} respektive plasmakoncentration 24 timmar efter administrering av erlotinib till rökare jämfört med icke-rökare. Patienter som fortfarande röker ska därför uppmuntras att sluta röka så tidigt som möjligt innan behandling med erlotinib inleds eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib annars blir lägre. Baserat på data från CURRENTS-studien sågs inga bevis på någon fördel med en högre erlotinibdos på 300 mg när det jämfördes med den rekommenderade dosen på 150 mg hos aktiva rökare. Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

Erlotinib och P-glykoproteinhämmare
Erlotinib är ett substrat för P-glykoprotein, som är en transportör av aktiv substans. Samtidig administrering av hämmare av P-glykoprotein, t.ex. ciklosporin och verapamil, kan leda till förändrad distribution och/eller förändrad elimination av erlotinib. Effekterna av denna interaktion på t.ex. CNS toxicitet har inte fastställts. Försiktighet bör iakttas i sådana situationer.

Erlotinib och läkemedel som förändrar pH
Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i den övre delen av magtarmkanalen kan därför ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Vid samtidig administrering av erlotinib med omeprazol, en protonpumpshämmare, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 46 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 61 %. T_{max} eller halveringstid förändrades inte. Samtidig administrering av erlotinib med 300 mg ranitidin, en H2-receptorantagonist, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 54 %. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av erlotinib vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När erlotinib

doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin två gånger dagligen minskade däremot erlotinibs exponering (AUC) endast med 15 % och den maximala koncentrationen (C_{max}) endast med 17 %. Effekten av antacida på erlotinibs absorption har inte studerats, men absorptionen kan försämras och därmed ge lägre plasmanivåer. Sammanfattningsvis ska kombination av erlotinib med protonpumpshämmare undvikas. Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med erlotinib ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av erlotinib. Om användning av ranitidin övervägs ska det användas på ett separat sätt, dvs erlotinib måste tas minst 2 timmar innan eller 10 timmar efter ranitidin.

Erlotinib och gemcitabin
I en fas Ib-studie hade gemcitabin inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik och erlotinib hade heller inga signifikanta effekter på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib och karboplatin/paklitaxel
Erlotinib ökar koncentrationerna av platina. I en klinisk studie ledde samtidig användning av erlotinib med karboplatin och paklitaxel till en ökning av totalt AUC_{0-48} för platina med 10,6 %. Även om ökningen var statistiskt signifikant bedöms inte storleken av denna skillnad som kliniskt betydelsefull. I klinisk praxis kan det finnas andra medverkande faktorer, såsom nedsatt njurfunktion, som kan leda till ökad exponering av karboplatin. Karboplatin och paklitaxel hade inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik.

Erlotinib och capecitabin
Capecitabin kan öka koncentrationerna av erlotinib. När erlotinib gavs i kombination med capecitabin erhölls en statistiskt signifikant ökning av erlotinibs AUC och en marginell ökning av C_{max} jämfört med värden som observerades i en annan studie där erlotinib gavs ensamt. Erlotinib hade inga signifikanta effekter på farmakokinetiken av capecitabin.

Erlotinib och proteasomhämmare
På grund av verkningsmekanismen kan proteasomhämmare inklusive bortezomib förväntas påverka effekten av EGFR-hämmare inklusive erlotinib. En sådan påverkan stöds av begränsade kliniska data och prekliniska studier som visar nedbrytning av EGFR genom proteasomen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga adekvata data från användning av erlotinib i gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några tecken på teratogenicitet eller onormalt födande. Däremot kan negativa effekter avseende graviditet inte uteslutas då studier på råtta och kanin har visat en ökad embryonal/fetal dödlighet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Fertila kvinnor
Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida när de behandlas med erlotinib. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas under behandling och under minst 2 veckor efter avslutad behandling. Behandling av gravida kvinnor ska endast fortsätta om den potentiella nyttan för modern överväger risken för fostret.

Amning
Det är inte känt om erlotinib utsöndras i bröstmjölk. Inga studier har genomförts för att bedöma erlotinibs inverkan på mjölkproduktionen eller om det utsöndras i bröstmjölk. Eftersom den potentiella risken för skada på det ammande barnet är okänd ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Erlotinib Krka och i minst 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet
Djurstudier har inte visat några tecken på försämrad fertilitet. Däremot kan negativa effekter avseende fertilitet inte uteslutas då djurstudier har visat effekter på reproduktionsparametrar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Erlotinib är dock inte förknippad med påverkan på den mentala förmågan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsutvärderingen av erlotinib baseras på data från fler än 1 500 patienter som behandlades med minst en 150 mg-dos av erlotinib i monoterapi samt fler än 300 patienter som fick erlotinib 100 mg eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Icke-småcellig lungcancer (erlotinib administrerad som monoterapi)

Första linjens behandling av patienter med EGFR-mutationer
I en öppen, randomiserad fas III studie, ML20650, genomförd på 154 patienter utvärderades säkerheten av erlotinib vid första linjens behandling av NSCLC-patienter med EGFR-aktiverande mutationer hos 75 patienter.

Den vanligaste biverkningen som sågs hos patienter som behandlats med erlotinib i studie ML20650 var hudutslag och diarré, de flesta var grad 1/2 i allvarlighetsgrad och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Fullständig information om gradering och incidens av hudutslag och diarré i alla kliniska studier finns i avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.

Underhållsbehandling
I två andra dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade fas III-studier, BO18192 (SATURN) och BO25460 (IUNO), gavs erlotinib som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi. I dessa studier ingick totalt 1 532 patienter med avancerad, recidiverande eller metastaserande NSCLC efter första linjens platinabaserad standard-kemoterapi.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med erlotinib i studierna BO18192 och BO25460 var hudutslag och diarré.

Andra och senare linjens behandling
I en randomiserad dubbelblind studie (BR.21; erlotinib gavs som andra linjens behandling), var hudutslag och diarré de vanligaste rapporterade biverkningarna. De flesta var av svårighetsgrad 1/2 och hanterbara utan medicinsk åtgärd.

Mediantiden till att hudutslag uppträdde 8 dagar, och mediantiden till att diarré uppträdde var 12 dagar.

Pankreascancer (erlotinib administrerad tillsammans med gemcitabin)
De vanligaste rapporterade biverkningarna i den pivotala studien PA.3 med pankreascancerpatienter som fick erlotinib 100 mg plus gemcitabin var trötthet, hudutslag och diarré. Mediantiden till att hudutslag och diarré uppträdde var 10 dagar respektive 15 dagar.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Incidensen av biverkningar som rapporterats från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning, med erlotinib ensamt eller i kombination med kemoterapi sammanfattas i tabell 1. Biverkningar är listade enligt MedDRA organsystem. Motsvarade frekvenskategorier för varje biverkning är baserad på följande konvention: mycket vanliga (≥10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning per frekvenskategori:

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	infektion*
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	anorexi, viktnedgång
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	neuropati, huvudvärk
Ögon	
Mycket vanliga	keratokonjunktivit sicca
Vanliga	keratit, konjunktivit
Mindre vanliga	förändringar av ögonfransar*
Mycket sällsynta	perforation på hornhinnan, sår på hornhinnan, uveit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dyspné, hosta
Vanliga	epistaxis
Mindre vanliga	interstitiell lungsjukdom*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré*, illamående, kräkning, stomatit, buksmärta, dyspepsi, flatulens
Vanliga	gastrointestinal blödning*
Mindre vanliga	gastrointestinala perforationer*
Sällsynta	pneumatosis intestinalis
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga	onormalt leverfunktionstest*
Sällsynta	leversvikt*, hepatit
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	akut hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	hudutslag*, klåda
Vanliga	alopeci, torr hud, paronyki, follikulit, akne/akneiform dermatit, hudfissurer
Mindre vanliga	hirsutism, förändringar av ögonbryn, sköra och lösa naglar, milda hudreaktioner såsom hyperpigmentering
Sällsynta	hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)

Mycket sällsynta	Stevens-Johnson syndrom/toxisk epidermal nekrolys*
Njurar och urinvägar	
Vanliga	njurinsufficiens
Mindre vanliga	nefrit, proteinuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, feber, frossbrytning

*För ytterligare detaljer, se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudutslag
Hudutslag inkluderar aknieform dermatit. I allmänhet uppträder hudutslagen som milda till måttliga erytematösa och papulopustulära utslag vilka kan uppkomma eller förvärras på solexponerade områden. Patienter som exponeras för sol bör rådas att använda skyddande kläder och/eller solskyddsmedel (t.ex. mineralinnehållande).

Diarré
Diarré kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt. Det inkluderar dödsfall (se avsnitt 4.4).

Tabell 2: Sammanfattning av incidens och grader av hudutslag och diarré som observerats i respektive kliniska studie

Studie	**Indikation**	**Hudutslag (%)**					**Diarré (%)**				
		Grad			**Vidtagen åtgärd**		**Grad**			**Vidtagen åtgärd**	
		Alla	**3**	**4**	**Avslut[1]**	**Mod[2]**	**Alla**	**3**	**4**	**Avslut[1]**	**Mod[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	Pankreas-cancer	-	5		1	2	-	5		1	2

[1] Avslutad behandling
[2] Modifierad dos

Infektion
Detta kan vara svåra infektioner med eller utan neutropeni, inkluderande pneumoni, sepsis och cellulit.

Förändringar av ögonfransar
Förändringar inkluderar inåtväxande ögonfransar, ökad tillväxt och förtjockning av ögonfransarna.

Interstitiell lungsjukdom (ILS)
ILS inkluderar dödsfall hos patienter som får erlotinib för behandling av icke-småcellig lungcancer eller andra avancerade solida tumörer (se avsnitt 4.4). En högre incidens har observerats hos patienter i Japan (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinal (GI) blödning
GI blödning inkluderar dödsfall (se avsnitt 4.4). I kliniska studier har vissa fall förknippats med samtidig användning av warfarin och i vissa fall med samtidig användning av NSAID (se avsnitt 4.5). Gastrointestinala perforationer inkluderar även dödsfall (se avsnitt 4.4).

Onormalt leverfunktionstest
Onormalt leverfunktionstest inkluderar förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT), aspartasaminotansferas (ASAT) och bilirubin. Fallen var övervägande milda till måttliga i svårighetsgrad, övergående till sin natur eller förknippade med levermetastaser.

Leversvikt
Inkluderar dödsfall. Riskfaktorer kan inkludera leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

Stevens-Johnson syndrom/toxisk epidermal nekrolys
Inkluderar dödsfall (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom
Enstaka orala doser av erlotinib upp till 1 000 mg hos friska försökspersoner, och upp till 1 600 mg hos cancerpatienter, har tolererats. Upprepad dosering två gånger dagligen med 200 mg hos friska försökspersoner tolererades dåligt efter bara några få dagars dosering. Baserat på data från dessa studier, kan allvarliga biverkningar såsom diarré, hudutslag och möjligen ökad aktivitet av levertransaminaser uppträda vid doser över den rekommenderade dosen.

Behandling
Vid misstänkt överdosering ska behandling med erlotinib avbrytas och symtomatisk behandling påbörjas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EB02

Verkningsmekanism
Erlotinib är en epidermal tillväxtfaktorreceptor/human epidermal tillväxtfaktorreceptor typ 1 (EGFR är även känt som HER1) tyrosinkinashämmare. Erlotinib är en potent hämmare av den intracellulära fosforyleringen av EGFR. EGFR uttrycks på cellytan av normala celler och cancerceller. I prekliniska modeller resulterar hämning av EGFR fosfotyrosin i cellstas och/eller celldöd.

EGFR-mutationer kan leda till att signalsystemvägar för anti-apoptotos och proliferation aktiveras konstitutivt. Erlotinibs kraftfulla effekt som blockerare av EGFR-medierad signalering hos dessa EGFR-

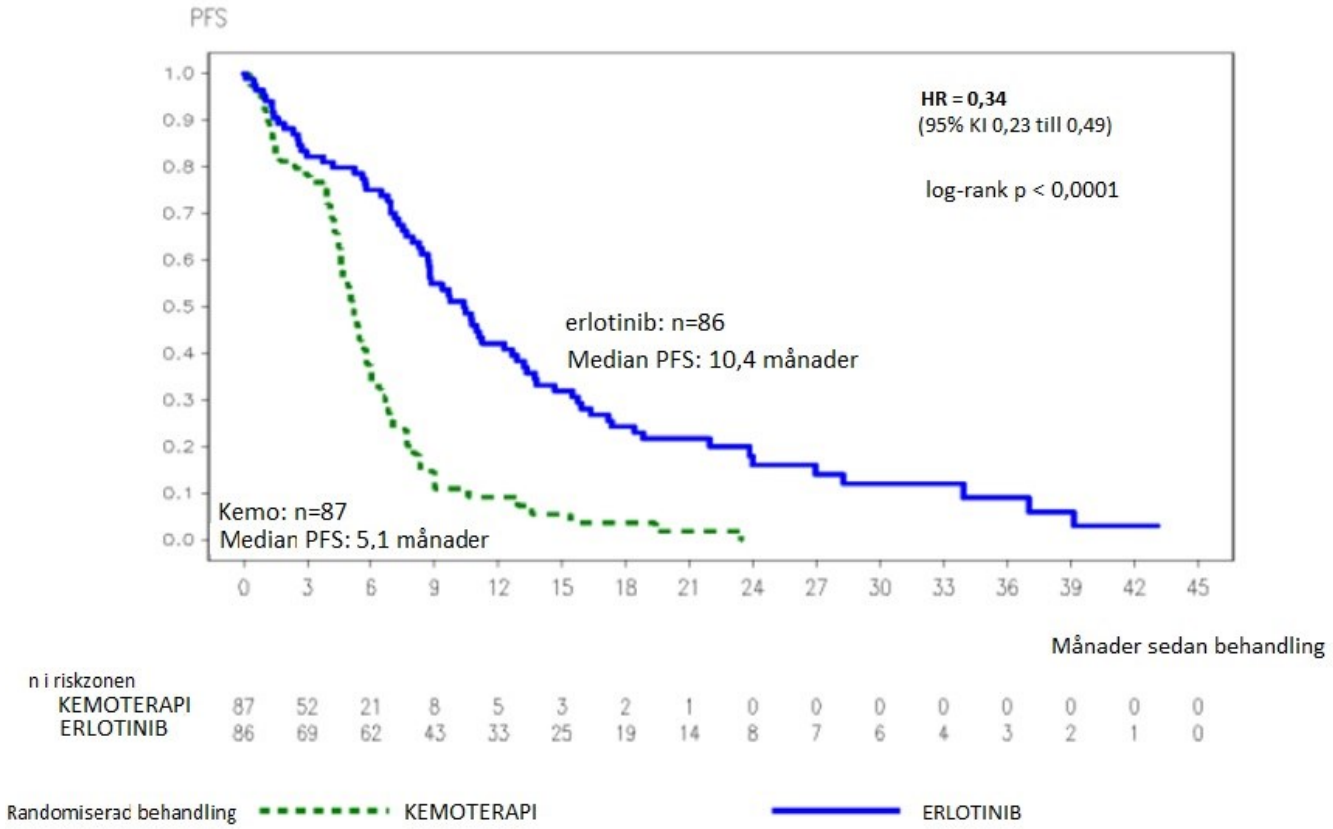
mutationspositiva tumörer beror på den starka bindningen av erlotinib till ATP-bindningsstället på den muterade kinasdomänen av EGFR. På grund av att nedströmssignaleringen blockeras, stoppas proliferation i cellerna och celldöd induceras genom cellens inneboende apoptosväg. Tumörregression har observerats i musmodeller vid förstärkt uttryck av dessa EGFR-aktiverande mutationer.

Klinisk effekt

Första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) för patienter med EGFR-aktiverande mutationer (erlotinib administrerat som monoterapi)

Effekten av erlotinib vid första linjens behandling av patienter med EGFR-aktiverande mutationer vid icke-småcellig lungcancer visades i en randomiserad öppen fas III studie (ML20650, EURTAC). Denna studie genomfördes på kaukasiska patienter med metastaserande eller lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer (stadium IIIB och IV) som inte tidigare fått kemoterapi eller någon annan systemisk antitumörbehandling för sin avancerade sjukdom och som visade mutationer i tyrosinkinas domänen av EGFR (exon 19 deletion eller exon 21 mutation). Patienterna randomiserades 1:1 att få erlotinib 150 mg dagligen eller upp till 4 cykler av platinabaserad kombinationskemoterapi.
Den primära effektvariabeln var prövarbedömd PFS. Effektresultaten sammanfattas i tabell 3.

Figur 1: Kaplan-Meier kurva för prövarbedömd PFS i studie ML20650 (EURTAC) (sista datum för datainsamling april 2012)



Tabell 3: Effektresultat för erlotinib jämfört med kemoterapi i studie ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	**Kemoterapi**	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-värde**
Förhandsplanerad interimsanalys (35 % mognad av överlevnadsdata) (n = 153) Sista datum för datainsamling: aug 2010		n = 77	n = 76		
	Primär effektvariabel: Progressionsfri överlevnad (PFS, median i månader)* Prövarbedömd**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p < 0,0001
	Oberoende bedömning**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p = 0,003
	Bästa responsfrekvens (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Överlevnad (månader)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Explorativ analys (40 % mognad av överlevnadsdata) (n = 173) Sista datum för datainsamling: jan 2011		n = 86	n = 87		
	PFS (median i månader) Prövarbedömd	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
	Bästa responsfrekvens (CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	Överlevnad (månader)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Uppdaterad analys (62 % mognad av överlevnadsdata) (n = 173) Sista datum för datainsamling: april 2012		n = 86	n = 87		
	PFS (median i månader)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
	Överlevnad*** (månader)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

CR=komplett respons; PR=partiell respons
* En 58 % riskreduktion av sjukdomsprogression eller död observerades
** Övergripande konkordans mellan bedömning av prövare och oberoende kommitté var 70 %
*** En hög andel crossover observerades med 82 % av patienterna i kemoterapigruppen som fick efterföljande behandling med en EGFR tyrosinkinashämmare och alla förutom 2 av dessa patienter fick efterföljande erlotinib.

Underhållsbehandling av NSCLC efter första linjens kemoterapi (erlotinib administrerat som monoterapi)

Effekt och säkerhet för erlotinib som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi vid NSCLC undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BO18192, SATURN). Denna studie utfördes med 889 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC som inte progredierat efter 4 cykler med platinabaserad kombinationskemoterapi. Patienterna randomiserades 1:1 för att få erlotinib 150 mg eller placebo peroralt en gång dagligen till sjukdomsprogression. Den primära effektvariabeln inkluderade progressionsfri överlevnad hos alla patienter. Demografiska data och sjukdomskaraktäristik före behandlingsstart var välbalanserat mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter med ECOG PS > 1, signifikanta komorbiditeter i lever eller njure inkluderades inte i studien.

I denna studie visade den totala populationen en fördel för den primära effektvariabeln PFS (HR=0,71 p < 0,0001) och den sekundära effektvariabeln OS (HR=0,81 p=0,0088). Den största fördelen observerades

emellertid i en fördefinierad explorativ analys hos patienter med EGFR-aktiverande mutationer (n=49) som visade en betydande fördel för PFS (HR=0,10, 95 % KI, 0,04 till 0,25; p < 0,0001) och en HR för överlevnad på 0,83 (95 % KI, 0,34 till 2,02). 67 % av patienterna som fick placebo i den EGFR-mutationspositiva subgruppen erhöll en EGFR-TKI i andra eller senare linjens behandling.

Studien BO25460 (IUNO) utfördes på 643 patienter med avancerad NSCLC vars tumörer inte hade en EGFR-aktiverande mutation (exon 19 deletion eller exon 21 L858R mutation) och som inte fått sjukdomsprogression efter fyra cykler med platinabaserad kemoterapi.

Syftet med studien var att jämföra överlevnad vid första linjens underhållsbehandling med erlotinib jämfört med erlotinib administrerat vid tiden för sjukdomsprogression. Studien uppfyllde inte den primära effektvariabeln. Överlevnad med erlotinib i första linjens underhållsbehandling var inte bättre än erlotinib som andra linjes behandling hos patienter vars tumör inte hade en EGFR-aktiverande mutation (HR=1,02, 95 % KI, 0,85 till 1,22, p=0,82). Den sekundära effektvariabeln PFS visade ingen skillnad mellan erlotinib och placebo vid underhållsbehandling (HR=0,94, 95 % KI, 0,80 till 1,11; p=0,48).

Baserat på data från studien BO25460 (IUNO) rekommenderas inte erlotinib som första linjens underhållsbehandling hos patienter utan en EGFR-aktiverande mutation.

Behandling av NSCLC efter svikt på minst en tidigare kemoterapiregim (erlotinib administrerat som monoterapi)
Effekten och säkerheten av erlotinib som andra/tredje linjens behandling visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BR.21) med 731 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som sviktat på minst en kemoterapibehandling. Patienterna randomiserades 2:1 till behandling med erlotinib 150 mg eller placebo oralt en gång dagligen. Studiens effektmått inkluderade överlevnad, progressionsfri överlevnad (PFS), responsfrekvens, responsduration, tid till försämring av lungcancerrelaterade symtom (hosta, dyspné och smärta) och säkerhet. Det primära effektmåttet var överlevnad.

Demografiska karakteristika var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Ungefär två tredjedelar av patienterna var män och ca en tredjedel hade ett värde på ECOG performance status (PS) på 2 vid inklusion i studien och 9 % hade ett ECOG PS på 3 vid inklusion. Nittiotre procent och 92 % av alla patienter i erlotinib- respektive placebogruppen hade tidigare erhållit platinainnehållande behandling och 36 % respektive 37 % av patienterna hade tidigare erhållit taxanbehandling.

Det justerade hazard ratio (HR) för död i erlotinibgruppen jämfört med placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensintervall [KI], 0,60 till 0,87) (p = 0,001). Andelen patienter som levde vid 12 månader var 31,2 % för erlotinibgruppen respektive 21,5 % för placebogruppen. Medianöverlevnaden var 6,7 månader i erlotinibgruppen (95 % KI, 5,5 till 7,8 månader) jämfört med 4,7 månader i placebogruppen (95 % KI, 4,1 till 6,3 månader).

Effekten på överlevnad undersöktes för olika patientundergrupper. Erlotinibs effekt på överlevnad var jämförbar hos patienter med ett performance status (ECOG) vid studiestart på 2-3 (HR = 0,77, 95 % KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73, 95 % KI 0,6-0,9), hos manliga patienter (HR = 0,76, 95 % KI 0,6-0,9) eller kvinnliga patienter (HR = 0,80, 95 % KI 0,6-1,1), hos patienter yngre än 65 år (HR = 0,75, 95 % KI 0,6-0,9) eller äldre patienter (HR = 0,79, 95 % KI 0,6-1,0), hos patienter med en tidigare behandling (HR = 0,76, 95 % KI 0,6-1,0) eller fler än en tidigare behandling (HR = 0,75, 95 % KI 0,6-1,0), hos kaukasiska patienter (HR = 0,79, 95 % KI 0,6-1,0) eller asiatiska patienter (HR = 0,61, 95 % KI 0,4-1,0), hos patienter med adenokarcinom (HR = 0,71, 95 % KI 0,6-0,9) eller skivepitelcancer (HR = 0,67, 95 % KI 0,5-0,9), men inte hos patienter med andra histologier (HR = 1,04, 95 % KI 0,7-1,5), patienter med sjukdom av stadium IV vid diagnos (HR = 0,92, 95 % KI 0,7-1,2) eller sjukdom lägre än stadium IV vid

diagnos (HR = 0,65, 95 % KI 0,5-0,8). Patienter som aldrig hade rökt hade en avsevärt större fördel av erlotinib (HR för överlevnad = 0,42, 95 % KI 0,28-0,64) jämfört med nuvarande eller tidigare rökare (HR = 0,87, 95 % KI 0,71-1,05).
Hos de 45 % av patienterna vars EGFR-uttryck var känt var hazard ratio 0,68 (95 % KI 0,49–0,94) för patienter med EGFR-positiva tumörer och 0,93 (95 % KI 0,63–1,36) för patienter med EGFR-negativa tumörer (bestämt med en standardiserad immunhistokemisk metod [EGFR pharmDx] som definierade EGFR-negativitet som färgning av mindre än 10 % av tumörcellerna). Hos de återstående 55 % av patienterna med okänt EGFR-uttryck var hazard ratio 0,77 (95 % KI 0,61–0,98).

Medianvärdet för PFS var 9,7 veckor i erlotinibgruppen (95 % KI, 8,4 till 12,4 veckor) jämfört med 8,0 veckor i placebogruppen (95 % KI, 7,9 till 8,1 veckor).

Objektiv responsfrekvens med RECIST var 8,9 % (95 % KI, 6,4 till 12,0) i erlotinibgruppen. De första 330 patienterna utvärderades centralt (responsfrekvens 6,2 %); 401 patienter utvärderades av prövaren (responsfrekvens 11,2 %).
Medianvärdet för responsduration var 34,3 veckor, och varierade mellan 9,7 till 57,6+ veckor. Andelen patienter som upplevde komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom var 44,0 % för erlotinibgruppen respektive 27,5 % för placebogruppen (p = 0,004).

En överlevnadsfördel av erlotinib observerades också hos patienter som inte fick något objektivt tumörsvar (med RECIST). Detta verifierades med ett hazard ratio för död på 0,82 (95 % KI, 0,68 till 0,99) för de patienter vars bästa respons var stabil sjukdom eller progredierande sjukdom.

Erlotinib medförde symtomförbättringar genom att signifikant förlänga tid till försämring av hosta, dyspné och smärta jämfört med placebo.

I en dubbelblind, randomiserad fas III studie (MO22162, CURRENTS) som jämförde två doser av erlotinib (300 mg jämfört med 150 mg) hos rökare (i medel 38 förpackningar per år) med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC i andra linjen efter svikt på kemoterapi, visade 300 mg-dosen av erlotinib ingen fördel gällande progressionsfri överlevnad jämfört med den rekommenderade dosen (7,00 veckor jämfört med 6,86 veckor).

Alla sekundära effektmått överensstämde med det primära effektmåttet och ingen skillnad i överlevnad upptäcktes mellan patienter som behandlats med erlotinib 300 mg och 150 mg dagligen (HR 1,03, 95 % KI 0,80 till 1.32). Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib. Baserat på data från CURRENTS-studien sågs inga bevis på någon fördel med en högre erlotinibdos än 300 mg när det jämfördes med den rekommenderade dosen på 150 mg hos aktiva rökare

Patienterna i denna studie valdes inte baserat på EGFR-mutationsstatus. Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.2.

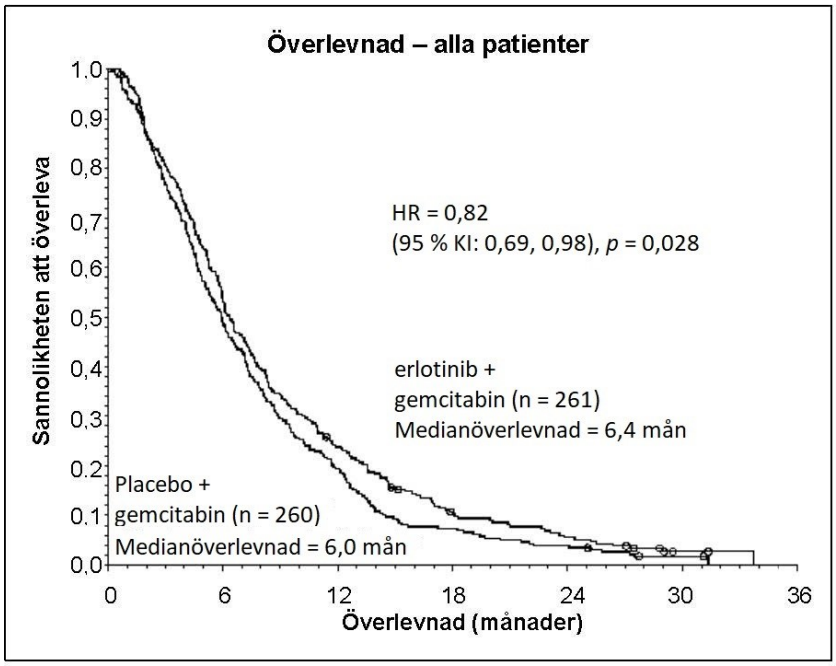
Pankreascancer (erlotinib administrerad tillsammans med gemcitabin i studie PA.3)
Effekt och säkerhet av erlotinib i kombination med gemcitabin som första linjens behandling utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med lokalt avancerad, icke-resecerbar eller metastaserad pankreascancer. Patienter randomiserades till erlotinib eller placebo en gång dagligen enligt ett kontinuerligt schema plus gemcitabin intravenöst (1 000 mg/m^2, behandlingscykel 1 – dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 och 43 i en 8-veckorscykel; behandlingscykel 2 och efterföljande cykler – dag 1, 8 och 15 i en 4-veckorscykel [godkänd dosering och doseringsschema vid pankreascancer, se gemcitabins produktresumé]). Erlotinib eller placebo intogs oralt en gång dagligen till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var överlevnad.

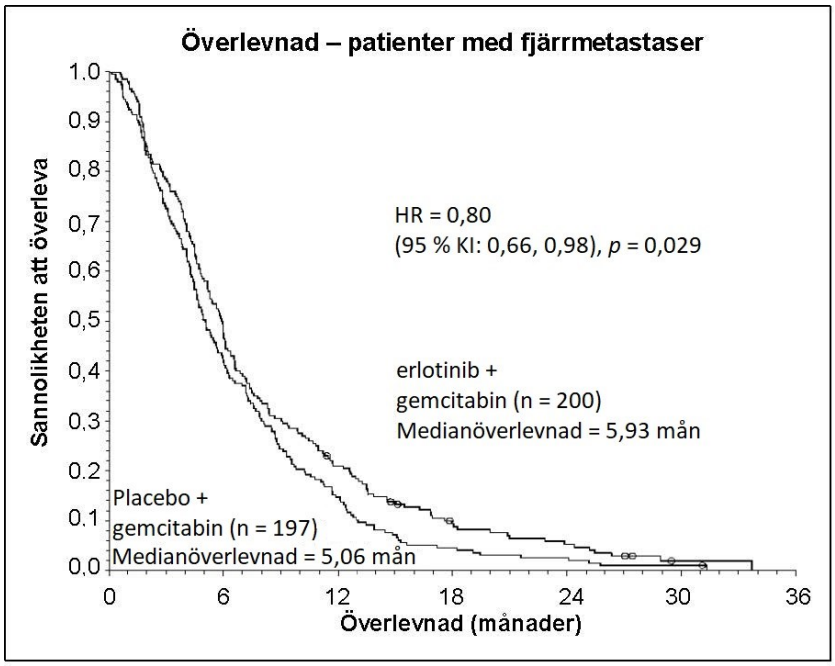
Demografi och sjukdomskarakteristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg erlotinib plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

Vid studiestart	**Erlotinib**	**Placebo**
Kvinnor	51 %	44 %
ECOG performance status (PS) = 0 vid studiestart	31 %	32 %
ECOG performance status (PS) = 1 vid studiestart	51 %	51 %
ECOG performance status (PS) = 2 vid studiestart	17 %	17 %
Metastaserad sjukdom vid studiestart	77 %	76 %

Överlevnad utvärderades i ”intent-to-treat”-populationen baserad på uppföljande överlevnadsdata. Resultaten presenteras i tabellen nedan (resultaten för patientgrupperna med metastaserad och lokalt avancerad sjukdom är erhållna från en explorativ subgruppsanalys).

Utfall	**Erlotinib (mån)**	**Placebo (mån)**	**Δ (mån)**	**KI av Δ**	**HR**	**KI av HR**	***P*-värde**
Totala patientpopulationen							
Medianöverlevnad	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
Medelöverlevnad	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
Patientpopulation med metastaserad sjukdom							
Medianöverlevnad	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
Medelöverlevnad	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
Patientpopulation med lokalt avancerad sjukdom							
Medianöverlevnad	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
Medelöverlevnad	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			





I en ”post-hoc”-analys kan patienter med god klinisk status vid studiestart (låg smärtintensitet, god livskvalitet (QoL) och bra PS) erhålla större fördel av erlotinib. Fördelen påverkas framförallt av låga smärtintensitetspoäng.

I en ”post-hoc”-analys hade patienter på erlotinib som utvecklade hudutslag en längre överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade hudutslag (medelöverlevnad 7,2 månader jämfört med 5 månader, HR: 0,61).
90 % av patienterna som behandlades med erlotinib utvecklade hudutslag inom de första 44 dagarna. Mediantid för utveckling av hudutslag var 10 dagar.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller erlotinib för alla undergrupper av den pediatriska populationen inom icke småcelling lungcancer och pankreascancer (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Vid oral administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer av erlotinib efter ca 4 timmar. En studie på normala friska frivilliga försökspersoner gav en uppskattning av den absoluta biotillgängligheten till 59 %. Exponeringen efter en oral dos kan ökas av föda.

Distribution
Medelvärdet för den skenbara distributionsvolymen av erlotinib är 232 l och hos människa distribueras erlotinib in i tumörvävnad. I en studie på 4 patienter (3 med icke-småcellig lungcancer och 1 med larynxcancer) som fick dagliga orala doser av 150 mg erlotinib, visade tumörprover från kirurgiska snitt tagna på dag 9 av behandlingen att erlotinibkoncentrationerna i tumör i genomsnitt var 1 185 ng/g av vävnaden. Detta motsvarar ett totalt genomsnitt på 63 % (intervall 5–161 %) av observerade maximala plasmakoncentrationer vid steady-state. De primära aktiva metaboliterna fanns i tumör med

genomsnittliga koncentrationer av 160 ng/g vävnad, vilket motsvarade ett totalt genomsnitt på 113 % (intervall 88–130 %) av de observerade maximala plasmakoncentrationerna vid steady-state. Plasmaproteinbindningen är ca 95 %. Erlotinib binds till serumalbumin och alfa-1-syra glykoprotein (AAG).

Metabolism

Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolism av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och 1B1 i tumörvävnad bidrar potentiellt till den metaboliska eliminationen av erlotinib.

Det finns tre huvudsakliga metaboliseringsvägar identifierade: 1) O-demetylering av någon av sidokedjorna eller båda, följt av oxidering till karboxylsyror; 2) oxidering av acetylendelen följt av hydrolys till arylkarboxylsyra; och 3) aromatisk hydroxylering av fenyl-acetylendelen. De primära metaboliterna OSI-420 och OSI-413 av erlotinib, vilka produceras genom O-demetylering av någon av sidokedjorna, har jämförbar aktivitet med erlotinib i prekliniska *in vitro* analyser och *in vivo* tumörmodeller. I plasma är deras nivåer < 10 % av erlotinibs och uppvisar en likvärdig farmakokinetik som erlotinib.

Eliminering

Erlotinib elimineras huvudsakligen som metaboliter via faeces (> 90 %) och elimination via njuren svarar endast för en liten mängd (ca 9 %) av en oral dos. Mindre än 2 % av den oralt givna dosen utsöndras som modersubstans. En populationsfarmakokinetisk analys på 591 patienter som enbart fick erlotinib visar ett medelvärde på skenbart clearance på 4,47 l/timme med ett medianvärde för halveringstiden på 36,2 timmar. Tiden för att uppnå plasmakoncentrationer vid steady-state förväntas därför vara ca 7–8 dagar.

Farmakokinetik för särskilda patientgrupper

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan skenbart clearance och patientens ålder, kroppsvikt, kön eller etnicitet. Patientfaktorer som korrelerade med erlotinibs farmakokinetik var totalt serumbilirubin, AAG och rökning. Förhöjda serumkoncentrationer av totalt bilirubin och AAG förknippades med ett reducerat clearance av erlotinib. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är oklar. Rökare hade dock ett förhöjt clearance av erlotinib. Detta bekräftades i en farmakokinetisk studie där friska försökspersoner som var icke rökare respektive cigarettrökare fick en oral singeldos av 150 mg erlotinib. Det geometriska medelvärdet för C_{max} var 1056 ng/ml hos icke-rökarna och 689 ng/ml hos rökarna och kvoten mellan icke-rökare och rökare var i medeltal 65,2 % (95 % KI: 44,3 till 95,9, p=0,031). Det geometriska medelvärdet för $AUC_{0\text{-}inf}$ var 18726 ng•h/ml för icke-rökarna och 6718 ng•h/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 35,9 % (95 % KI: 23,7 till 54,3, p < 0,0001). Det geometriska medelvärdet för C_{24tim} var 288 ng/ml för icke-rökarna och 34,8 ng/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 12,1 % (95 % KI: 4,82 till 30,2, p=0,0001).
I den pivotala fas III-studien på icke-småcellig lungcancer uppnådde nuvarande rökare ett dalvärde i plasmakoncentration vid steady state på 0,65 µg/ml (n=16) vilket var ungefär hälften så mycket som hos tidigare rökare eller patienter som aldrig rökt (1,28 µg/ml, n=108). Denna effekt åtföljdes av en 24 %-ig ökning av skenbar plasmaclearance för erlotinib. I en dos-eskaleringsstudie i fas I hos nuvarande rökande patienter med icke-småcellig lungcancer, visade farmakokinetiska analyser en ökning av erlotinibexponeringen vid steady state som var proportionell mot given dos av erlotinib från 150 mg till den maximalt tolererade dosen 300 mg. Dalvärdet i plasmakoncentration vid steady state var 1,22 µg/ml (n=17) vid dosen 300 mg hos nuvarande rökare i denna studie. Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1.

Baserat på resultaten från farmakokinetiska studier bör rökare rådas att sluta röka under behandling med erlotinib eftersom plasmakoncentrationerna annars kan reduceras.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys föreföll närvaro av opioider medföra en ökning av exponeringen med ca 11 %.

En andra populationsfarmakokinetisk analys utfördes och omfattade erlotinibdata från 204 patienter med pankreascancer som erhöll erlotinib plus gemcitabin. Denna analys visade att de kovariater som påverkade erlotinibs clearance hos patienter från pankreascancerstudien var mycket lika de som sågs i den tidigare farmakokinetiska analysen där erlotinib gavs som monoterapi. Inga nya kovariateffekter identifierades. Samtidig behandling med gemcitabin hade ingen effekt på erlotinibs plasmaclearance.

Nedsatt njurfunktion
Erlotinib och dess metaboliter utsöndras inte till någon större del via njuren, eftersom mindre än 9 % av en singeldos utsöndras i urinen. I populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan clearance av erlotinib och kreatininclearance, men det finns inga data tillgängliga för patienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

Nedsatt leverfunktion
Erlotinib elimineras till största delen via levern. Hos patienter med solida tumörer och med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7–9) var det geometriska medelvärdet för erlotinib AUC_{0-t} och C_{max} 27 000 ng•h/ml respektive 805 ng/ml jämfört med 29 300 ng•h/ml respektive 1 090 ng/ml hos patienter med adekvat leverfunktion inklusive patienter med primär levercancer eller levermetastaser. Även om C_{max} var statistiskt signifikant lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion anses denna skillnad inte kliniskt relevant. Det finns inga tillgängliga data på hur gravt nedsatt leverfunktion påverkar erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetisk analys förknippades förhöjda nivåer av totalt serumbilirubin med ett långsammare clearance av erlotinib.

Äldre population
Det finns inga särskilda studier på äldre patienter.

Pediatrisk population
Det finns inga särskilda studier på pediatriska patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De effekter av upprepad dosering som observerades i minst ett djurslag eller studie inkluderade effekter på hornhinnan (atrofi, ulceration), hud (follikulär degeneration och inflammation, rodnad och alopeci), äggstockar (atrofi), lever (levernekros), njure (renal papillär nekros och tubulär utvidgning) och magtarmkanalen (fördröjd magtömning och diarré). Antalet röda blodkroppar var sänkt och antalet vita blodkroppar, framförallt neutrofiler, var förhöjt. Behandlingsrelaterade stegringar av ALAT, ASAT och bilirubin sågs. Dessa fynd observerades vid exponeringar som väl understeg kliniskt relevanta exponeringar.

Baserat på verkningsmekanismen har erlotinib potential att vara teratogent. Data från reproduktionstoxikologiska tester på råtta och kanin vid doser nära den maximalt tolerabla dosen och/eller maternellt toxiska doser visade reproduktionstoxikologiska effekter (embryotoxicitet på råtta, embryoresorption och fostertoxicitet på kanin) och utvecklingstoxikologiska effekter (minskning av tillväxt och överlevnad hos råtta), men var inte teratogent och påverkade inte fertiliteten. Dessa fynd observerades vid kliniskt relevanta exponeringar.

Erlotinib uppvisade negativa resultat i konventionella genotoxicitetsstudier. Karcinogenicitetsstudier med erlotinib under två år med råtta och mus var negativa upp till exponeringar överstigande human terapeutisk exponering (upp till 2-faldigt respektive 10-faldigt högre, baserat på C_{max} och/eller AUC).

En lindrig fototoxisk hudreaktion observerades hos råtta efter UV-strålning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Natriumlaurilsulfat
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)
Kalciumsilikat (E552)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering
Hypromellos (E464)
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Röd järnoxid (E172) – endast för 100 mg
Gul järnoxid (E172) – endast för 25 mg och 100 mg

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i blisterförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC//papper/Alu): 30 och 60 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 36827
100 mg: 36828
150 mg: 36829

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.3.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.6.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.