

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erlotinib STADA 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Erlotinib STADA 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Erlotinib STADA 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Erlotinib Stada 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää erlotinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg erlotinibia.

Erlotinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää erlotinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 100 mg erlotinibia.

Erlotinib Stada 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää erlotinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 150 mg erlotinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Erlotinib Stada 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 23,98 mg laktoosimonohydraattia.

Erlotinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 95,93 mg laktoosimonohydraattia.

Erlotinib Stada 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 143,90 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Erlotinib Stada 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”25”. Tabletin halkaisija on 6,1 mm ± 5 %.

Erlotinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”100”. Tabletin halkaisija on 8,9 mm ± 5 %.

Erlotinib Stada 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”150”. Tabletin halkaisija on 10,5 mm ± 5 %.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC):

Erlotinib Stada on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi paikallisesti levinneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoitoon potilaille, joilla on aktivoivia EGFR-mutaatioita.

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

Erlotinib Stada on tarkoitettu myös paikallisesti levinneen tai metastasoituneen NSCLC:n hoitoon, kun vähintään yksi aikaisempi solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi.

Määrättäessä Erlotinib Stada -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 Stada on tarkoitettu yhdessä gemsitabiinin kanssa metastasoituneen haimasyövän hoitoon.

Määrättäessä Erlotinib Stada -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 Stada -hoito tulee toteuttaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä:

EGFR-mutaatiotestaus pitäisi tehdä ennen Erlotinib Stada -hoidon aloitusta potilaille, jotka saavat ensilinjan hoitoa levinneeseen tai metastasoituneeseen ei-pienisoluiseen keuhkosityöpään.

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

Haimasyöpä:

Erlotinib Stada -valmisteen 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 Stada -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 Stada -valmistetta on saatavana vahvuuksina 25 mg, 100 mg ja 150 mg.

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

Maksan vajaatoiminta: Erlotinibi eliminoiduu 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 Stada -valmistetta annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annoksen pienentämistä tai Erlotinib Stada -hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos vakavia haittavaikutuksia esiintyy. Erlotinibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu vaikeaa maksan toimintahäiriötä (AST/SGOT ja ALT/SGPT > 5 x ULN) sairastavilla potilailla. Erlotinib Stada -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 Stada -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Erlotinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Erlotinib Stada -valmistetta ei suositella pediatrisille potilaille.

Tupakoijat: Tupakoinnin on osoitettu vähentävän erlotinibialtistusta 50–60 %:lla. Korkeimmat siedetyt Erlotinib Stada -annokset ovat olleet 300 mg tupakoivilla NSCLC-potilailla. Suositeltua aloitusannosta korkeammilla annoksilla ei ole osoitettu tehoa ja pitkäaikaista turvallisuutta potilailla, jotka jatkavat tupakointia (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Erlotinibin pitoisuus plasmassa on tupakoitsijoilla alhaisempi kuin tupakoimattomilla, ja tämän vuoksi tupakoitsijoita on neuvottava lopettamaan tupakointi.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys erlotinibile tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EGFR-mutaatiostatuksen arviointi

Väärän negatiivisen tai positiivisen tuloksen välttämiseksi hyvin validoidun ja luotettavan menetelmän valinta on tärkeää potilaan EGFR-mutaatiostatusta arvioitaessa.

Tupakoijat

Tupakoitsijoita tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi, sillä tupakoitsijoilla plasman erlotinibipitoisuudet alenevat tupakoimattomiin verrattuna. Pitoisuuden pienentyminen on todennäköisesti kliinisesti merkityksellistä (ks. kohta 4.5).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Potilailla, jotka ovat saaneet erlotinibia ei-pienisoluisen keuhkosityövän, haimasyövän tai muiden pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten hoitoon, on raportoitu melko harvoin interstitiaalisen keuhkosairauden (ILD) kaltaisia tapahtumia ja myös niihin liittyneitä kuolemantapauksia. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa koskevassa keskeisessä BR.21-tutkimuksessa ILD:n ilmaantuvuus oli erlotinibiryhmässä sama (0,8 %) kuin lumelääkeryhmässä. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskeneiden satunnaistettujen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä (vertailuryhmien puuttumisen takia ei otettu mukaan vaiheen I ja yhden hoitoryhmän vaiheen II tutkimuksia), ILD:n kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus erlotinibihoitoa saaneilla potilailla oli 0,9 % verrattuna 0,4 %:iin vertailuryhmien potilailla.

Haimasyöpätutkimuksessa ILD:n kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus oli erlotinibin ja gempitabiinin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä 2,5 % ja lumelääkettä ja gempitabiinia saaneessa ryhmässä 0,4 %. Raportoituja diagnooseja epäillyissä ILD:n kaltaisissa tapahtumissa olivat pneumoniitti, sädepneumoniitti, yliherkkydestä johtuva pneumoniitti, interstitiaalinen pneumonia, interstitiaalinen keuhkosairaus, obliteroiva bronkioliitti, keuhkofibroosi, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), alveoliitti ja keuhkoinfiltraatio. Oireiden ilmaantumisaikakohta 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, erlotinibihoito on keskeytettävä diagnostisen arvioinnin ajaksi. Erlotinibilla ja gempitabiinilla samanaikaisesti hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen

ILD:n kaltaisen toksisuuden kehittymisen vuoksi. Jos ILD diagnosoidaan, erlotinibihoito 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 erlotinibihoitoa 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, erlotinibihoito 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 solunsalpaajahoido. Mikäli ripuli on vakavaa, jatkuvaa tai johtaa elimistön kuivumiseen, erlotinibihoito tulisi keskeyttää ja ryhdyä 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.

Maksatulehdus, maksan vajaatoiminta

Erlotinibi-hoidon aikana on raportoitu harvoin maksan vajaatoimintaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia). Sekoittavina tekijöinä ovat olleet olemassa oleva maksasairaus tai samanaikaiset maksatoksiset lääkitykset. Siksi tällaisilla potilailla on harkittava maksan toiminnan testausta säännöllisin väliajoin. Erlotinibin anto on keskeytettävä, jos maksan toiminnassa tapahtuu vakavia muutoksia (ks. kohta 4.8). Erlotinibi Stada -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Ruoansulatuskanavan perforaatio

Erlotinibi Stada -valmisteeella 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 Stada -hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle muodostuu ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.8).

Rakkulaiset ja hilseilyä tai ihon kuoriutumista aiheuttavat iho-oireet

Rakkulaisia ja hilseilyä 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 Stada -hoito on keskeytettävä tai lopetettava, jos potilaalle muodostuu vaikeita rakkulaisia, hilseilyä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia iho-oireita. Potilaat, joilla on rakkulaisia ja hilseilyä tai ihon kuoriutumista aiheuttavia ihosairauksia, on testattava ihoinfektion varalta, ja heitä on hoidettava paikallisten hoitosuosittelujen 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 Stada -hoito on keskeytettävä tai lopetettava. Jos diagnoosina on sarveiskalvontulehdus, hoidon jatkamisen hyötyjä ja riskejä on arvioitava huolella. Erlotinibi Stada -valmistetta 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. Tämäntyyppisten 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 Erlotinib Stada -valmistetta 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 Erlotinib Stada -hoidon aikana, kyseinen lääke tulisi ottaa vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä Erlotinib Stada -annosta tai 2 tuntia sen jälkeen.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia 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-entsyymien katalysoiman glukuronidaation estäjä *in vitro*.

Voimakkaan CYP1A1:n eston fysiologista merkitystä ei tunneta, sillä CYP1A1-entsyymien esiintyminen ihmiskudoksissa on hyvin harvinaista.

Annettaessa erlotinibia samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa, joka on kohtalainen CYP1A2:n inhibiittori, erlotinibialtistus (AUC) lisääntyi merkittävästi (39 %), kun taas maksimipitoisuuden (C_{max}) muutos ei ollut tilastollisesti merkittävä. 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.

Erlotinib Stada -valmisteen 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 %. Eräissä 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-entsyymien 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 yhtäaikaan voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin (200 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan) kanssa, erlotinibi-altistus 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 yhtäaikaan voimakkaan CYP3A4:n induktorin, rifampisiin (600 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) kanssa, erlotinibin AUC:n mediaani pieneni 69 %. Rifampisiin anto samanaikaisesti Erlotinib Stada -valmisteen 450 mg:n kerta-annoksen kanssa johti erlotinibi-altistuksen (AUC) keskiarvoon, joka oli 57,5 % Erlotinib Stada -valmisteen 150 mg:n kerta-annoksen keskiarvosta, kun Erlotinib Stada -valmistetta annettiin ilman rifampisiinhoitoa. Erlotinib Stada -valmisteen käyttöä samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien kanssa tulee siksi välttää. Jos potilaita on tarpeen hoitaa samanaikaisesti Erlotinib Stada -valmisteeella 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 lääkkeitä annetaan yhtäaikaan erlotinibin kanssa. Mikäli mahdollista, olisi harkittava muita vaihtoehtoisia hoitoja, joilla ei ole voimakasta CYP3A4-entsyymiä indusoivaa vaikutusta.

Erlotinibi ja kumariiniantikoagulantit

Erlotinib Stada -valmisteeella 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

Erlotinib Stada -valmisteen ja statiinin yhtäaikaan käyttö saattaa lisätä riskiä statiinin aiheuttamalle myopatialle mukaan lukien raskausmyopia, 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 Erlotinib Stada -valmisteen annon jälkeen. Vastaava alenema tupakoivien potilaiden C_{max} -arvossa oli 1,5-kertainen sekä plasmapitoisuus pieneni 9-kertaisesti (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi tupakointia jatkavia potilaita tulisi kannustaa lopettamaan tupakointi mahdollisimman aikaisessa vaiheessa ennen Erlotinib Stada -hoidon aloittamista, koska muutoin plasman erlotinibipitoisuudet saattavat pienentyä. Vähentyneen lääkealtistuksen kliinistä vaikutusta ei ole luotettavasti arvioitu, mutta todennäköisesti vähentyneellä altistuksella on kliinistä merkitystä.

Erlotinibi ja P-glykoproteiinin estäjät

Erlotinibi on lääkeainetta 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. Erlotinib Stada -valmisteen ja ranitidiini 300 mg:n (H_2 -reseptorin antagonistin) samanaikainen annostelu alensi erlotinibialtistusta (AUC) 33 %:lla ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 54 %:lla. Annoksen nostaminen ei todennäköisesti kompensoi altistuksen pienenemistä, jos Erlotinib Stada -valmistetta annostellaan samanaikaisesti tämän tyyppisten lääkkeiden kanssa. Kun Erlotinib Stada -valmistetta 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 Erlotinib Stada -hoidon aikana, kyseinen lääke on otettava vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä Erlotinib Stada -annosta tai 2 tuntia sen jälkeen. Jos ranitidiinin käyttöä harkitaan, se on annosteltava porrastetusti, esimerkiksi Erlotinib Stada -valmiste otetaan joko vähintään 2 tuntia ennen ranitidiiniannosta tai 10 tuntia sen jälkeen.

Erlotinibi ja gemsitabiini

Ib-vaiheen 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 lisääntyntä alkion/sikiön kuolleisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä Erlotinib Stada -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, erittykö erlotinibi äidinmaitoon. Äitejä on kehoitettava lopettamaan imettäminen Erlotinib Stada -hoidon ajaksi, koska hoidosta saattaa olla haittaa lapselle.

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 riskiä ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia hoidon vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta erlotinibi ei heikennä älyllistä suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä (Erlotinib Stada -monoterapiahoito):

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ihottuma (75 %) ja ripuli (54 %) satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (BR.21; erlotinibin annostelu toisessa linjassa). Useimpien oireiden vaikeusasteiluokka oli 1/2, eivätkä ne vaatineet erityisiä toimenpiteitä. Vaikeusasteiluokan 3/4 ihottumaa esiintyi 9 %:lla ja saman vaikeusasteiluokan ripulia 6 %:lla erlotinibihoitoa saaneista potilaista, ja ne johtivat hoidon keskeyttämiseen 1 %:ssa tapauksista. Annosta pienennettiin ihottuman vuoksi 6 %:lla ja ripulin vuoksi 1 %:lla potilaista. BR.21-tutkimuksessa ihottuma ilmaantui keskimäärin 8 vuorokauden (mediaani) ja ripuli 12 vuorokauden (mediaani) kuluttua.

Yleisesti ihottuma ilmenee lievänä tai kohtalaisena punoittavana ja märkänäppyläisenä ihottumana. Ihottumaa saattaa esiintyä tai se pahenee ihoalueilla, jotka altistuvat auringonvalolle. Potilaita on neuvottava käyttämään suojaavia vaatteita ja/tai aurinkovoidetta (esim. mineraalipohjaisia) auringonpaisteessa.

Taulukossa 1 on NCI-CTC-luokituksen (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) mukainen tiivistelmä keskeisessä BR.21-tutkimuksessa esiintyneistä haittavaikutuksista, jotka olivat erlotinibihoitoa saaneilla potilailla yleisempiä ($\geq 3\%$) kuin lumelääkeryhmän potilailla ja joita esiintyi vähintään 10 %:lla erlotinibiryhmän potilaista.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa luokittelua noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) mukaan lukien yksittäiset raportit.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Hyvin yleiset haittavaikutukset BR.21-tutkimuksessa

NCI-CTC-vaikeusaste	Erlotinibi n = 485			Lumelääke n = 242		
	Kaikki asteet	3	4	Kaikki asteet	3	4
MedDRA-termini	%	%	%	%	%	%
Kaikki potilaat, joilla jokin haittavaikutus	99	40	22	96	36	22
<i>Infektiot</i>						
Infektio*	24	4	0	15	2	0
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>						
Ruokahaluttomuus	52	8	1	38	5	< 1
<i>Silmät</i>						
Silmän kuivuudesta johtuva						

sarveis- ja sidekalvon tulehdus	12	0	0	3	0	0
Sidekalvotulehdus	12	< 1	0	2	< 1	0
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>						
Hengenahdistus	41	17	11	35	15	11
Yskä	33	4	0	29	2	0
<i>Ruoansulatuselimistöt</i>						
Ripuli**	54	6	< 1	18	< 1	0
Pahoinvointi	33	3	0	24	2	0
Oksentelu	23	2	< 1	19	2	0
Suutulehdus	17	< 1	0	3	0	0
Vatsakipu	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>						
Ihottuma***	75	8	< 1	17	0	0
Kutina	13	< 1	0	5	0	0
Ihon kuivuminen	12	0	0	4	0	0
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>						
Uupumus	52	14	4	45	16	4

* Vaikeita infektioita, joihin on joissakin tapauksissa liittynyt myös neutropeniaa, ovat olleet pneumonia, sepsis ja selluliitti.

** Saattaa johtaa dehydraatioon, hypokalemiaan ja munuaisten vajaatoimintaan.

*** Ihottuma, mukaan lukien aknen kaltainen ihotulehdus.

Kahdessa muussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja lumelääkekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa BO18192 (SATURN) ja BO25460 (IUNO) erlotinibia annettiin ylläpitohoitona ensilinjan solunsalpaajan jälkeen. Nämä tutkimukset tehtiin yhteensä 1 532 potilaalla, joilla oli edennyt, uusiutunut tai metastoittanut ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Potilaat olivat saaneet ensilinjan standardihoitona platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja.

Tutkimuksissa BO18192 ja BO25460 yleisimmän esiintyneet haittavaikutukset erlotinibilla hoidetuilla potilailla olivat ihottuma ja ripuli (ks. taulukko 2). Asteen 4 ihottumaa tai ripulia ei havaittu kummassakaan tutkimuksessa. Tutkimuksessa BO18192 erlotinibihoito keskeytettiin 1 %:lla potilaista ihottuman ja < 1 %:lla ripulin vuoksi, kun taas tutkimuksessa BO25460 yhdenkään potilaan hoitoa ei keskeytetty ihottuman tai ripulin vuoksi. Tutkimuksessa BO18192 tehtiin annosmuutoksia (hoidon keskeytys tai annoksen alentaminen) 8,3 %:lla ihottuman ja 3 %:lla ripulin seurauksena, ja tutkimuksessa BO25460 niitä tehtiin 5,6 %:lla potilaista ihottuman ja 2,8 %:lla ripulin seurauksena.

Taulukko 2. Yleisimmät haittavaikutukset tutkimuksissa BO18192 (SATURN) ja BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Erlotinibi n = 433	Lumelääke n = 445	Erlotinibi n = 322	Lumelääke n = 319
	%	%	%	%
<i>Ihottuma, kaikki vaikeusasteet</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
Aste 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Ripuli, kaikki vaikeusasteet</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
Aste 3	1,8	0	2,5	0,3

*Turvallisuusanalyysiin mukaan otettu potilasjoukko

Avoimeen, satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen ML20650 osallistui 154 potilasta. Erlotinibin ensilinjan hoidon turvallisuutta NSCLC:ssä arvioitiin 75 potilaalla, joilla oli aktiivisia EGFR-mutaatioita kasvaimessa. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu näillä potilailla.

Tutkimuksessa ML20650 yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset erlotinibilla hoidetuilla potilailla olivat ihottuma (80 %, kaikki asteet) ja ripuli (57 %, kaikki asteet). Useimmat haittavaikutukset olivat astetta 1 ja 2 eivätkä vaatineet hoitoa. Asteen 3 ihottumaa esiintyi 9 %:lla ja asteen 3 ripulia 4 %:lla potilaista. Asteen 4 ihottumaa tai ripulia ei havaittu. Erlotinibihoito keskeytettiin 1 %:lla potilaista ihottuman ja 1 %:lla ripulin vuoksi. Annosmuutoksia (hoidon keskeytys tai annoksen alentaminen) tehtiin 11 %:lla ihottuman ja 7 %:lla ripulin seurauksena.

Haimasyöpä (Erlotinib Stada -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. Erlotinibin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneessa haarassa vaikeusasteluokan 3/4 ihottumaa ja ripulia raportoitiin kumpaakin 5 %:lla potilaista. Ihottuma ilmaantui keskimäärin 10 vuorokauden (mediaani) ja ripuli 15 vuorokauden (mediaani) kuluttua. Ihottuma ja ripuli johtivat kumpikin annostuksen pienentämiseen 2 %:lla potilaista ja tutkimuksen keskeyttämiseen enintään 1 %:lla erlotinibiinin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista.

Taulukossa 3 on NCI-CTC-kriteerien (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) mukainen tiivistelmä keskeisessä PA.3-tutkimuksessa esiintyneistä haittavaikutuksista, jotka olivat yleisempiä ($\geq 3\%$) erlotinibia 100 mg:n annoksina ja gemsitabiinia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä ja gemsitabiinia saaneessa ryhmässä, ja joita esiintyi vähintään 10 %:lla erlotinibia 100 mg ja gemsitabiinia saaneista potilaista.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa luokittelua noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) mukaan lukien yksittäiset raportit.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Hyvin yleiset haittavaikutukset PA.3-tutkimuksessa (100 mg :n kohortissa)

NCI-CTC-vaikeusaste	Erlotinibi n = 259			Lumelääke n = 256		
	Kaikki asteet	3	4	Kaikki asteet	3	4
MedDRA-termi	%	%	%	%	%	%
Kaikki potilaat, joilla jokin haittavaikutus	99	48	22	97	48	16
<i>Infektiot</i>						
Infektiot*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</i>						
Painon lasku	39	2	0	29	< 1	0
<i>Psyykkiset häiriöt</i>						
Masennus	19	2	0	14	< 1	0
<i>Hermosto</i>						
Neuropatia	13	1	< 1	10	< 1	0
Päänsärky	15	< 1	0	10	0	0
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>						
Yskä	16	0	0	11	0	0

<i>Ruoansulatuselimistö</i>						
Ripuli**	48	5	< 1	36	2	0
Suutulehdus	22	< 1	0	12	0	0
Dyspepsia	17	< 1	0	13	< 1	0
Ilmavaivat	13	0	0	9	< 1	0
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>						
Ihottuma***	69	5	0	30	1	0
Hiustenlähtö	14	0	0	11	0	0
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>						
Uupumus	73	14	2	70	13	2
Lämmönnousu	26	3	0	30	4	0
Vilunväristykset	12	0	0	9	0	0

* Vaikeita infektioita, joihin on joissakin tapauksissa liittynyt myös neutropeniaa, ovat olleet pneumonia, sepsis ja selluliitti.

** Saattaa johtaa dehydraatioon, hypokalemiaan ja munuaisten vajaatoimintaan.

*** Ihottuma, mukaan lukien aknen kaltainen ihotulehdus.

Muut havainnot:

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

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu potilailla, jotka saivat erlotinibia ainoana lääkkeenä, ja potilailla, jotka saivat erlotinibia samanaikaisesti solunsalpaajien kanssa. BR21- ja PA3-tutkimuksissa esiintyneet hyvin yleiset haittavaikutukset on esitetty taulukoissa 1 ja 3. Muut, myös muista tutkimuksista, raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 4.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4. Yhteenveto haittavaikutuksista yleisyysluokittain

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Silmät		-Sarveiskalvotulehdus -Sidekalvotulehdus ¹	-Silmäripsien muutokset ²		-Sarveiskalvon perforaatiot -Sarveiskalvon haavauma -Uveiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		-Nenäverenvuoto	-Interstinaalinen keuhkosairaus (ILD) ³		
Ruoansulatuselimistö	-Ripuli ⁷	-Ruoansulatuskanavan verenvuoto ^{4, 7}	-Ruoansulatuskanavan perforaatio ⁷		
Maksa ja sappi	-Muutokset maksan toimintakokeissa ⁵			- Maksan vajaatoiminta ⁶	

Iho ja ihonalainen kudus		-Alopesia -Ihon kuivuminen ¹ -Kynnen- vierustulehdus -Karvatuppi- tulehdus -Akne tai aknetyypinen ihottuma -Ihon haavaumat	-Hirsutismi -Kulmakarvo- jen muutokset -Hauraat ja irtoilevat kynnet -Lievät iho- oireet esim. hyperpigmen- taatio	-Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia	-Stevens- Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁷
Munuaiset ja virtsatie		-Munuaisten vajaatoiminta ¹	-Munuais- tulehdus ¹ -Proteinuria ¹		

¹ PA.3-tutkimuksessa.

² Mukaan lukien silmäripsien sisäänpäin kasvaminen, liiallinen kasvu ja paksuuntuminen.

³ Mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset potilailla, jotka ovat saaneet erlotinibia ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai muiden pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten hoitoon (ks. kohta 4.4). Ilmaantuvuuden on havaittu olevan suurempi Japanissa tehtyihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

⁴ Kliinisissä tutkimuksissa osa tapauksista on liittynyt samanaikaiseen varfariinihoitoon ja osa samanaikaiseen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.5).

⁵ Mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi- [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi- [ASAT] ja bilirubiiniarvot. Nämä olivat hyvin yleisiä PA.3 tutkimuksessa ja yleisiä BR.21 tutkimuksessa. Tapaukset olivat pääasiassa lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä tai liittyivät maksametastaaseihin.

⁶ Mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset. Sekoittavina tekijöinä ovat olleet olemassa oleva maksasairaus tai samanaikaiset maksatoksiset lääkitykset (ks. kohta 4.4).

⁷ Mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 Erlotinib Stada -valmistetta oraalisisina 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, Erlotinib Stada -hoito 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.

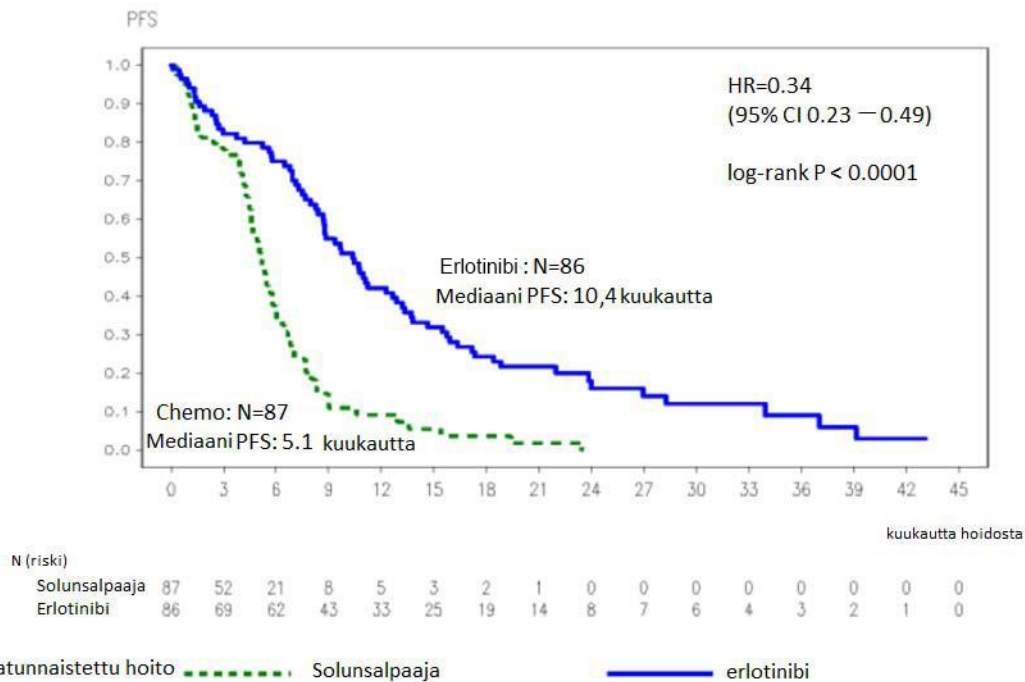
EGFR-mutaatiot saattavat aiheuttaa antiapoptoottisen ja proliferatiivisen signaalinvälitysreitien jatkuvan aktivaation. EGFR-mutaatiopositiivisissa kasvaimissa erlotinibin voimakas vaikutus perustuu erlotinibin voimakkaaseen kiinnittymiseen ATP:n sitoutumispaikkaan EGFR:n mutatoituneella kinaasialueella. Signaalinvälitysreitien 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 Erlotinib Stada -monoterapiahoito):

Erlotinibin teho osoitettiin avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 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 solunsalpaajahoidoa tai muuta systeemistä kasvainkemoterapiaa levinneeseen tautiin. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen ryhmään, jotka saivat joko erlotinibi 150 mg -valmistetta tai platinapohjaista yhdistelmähoitoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden määrittelemä PFS. Tehoa kuvaavat tulokset esitetään taulukossa 5.

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



Taulukko 5. Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa ML20650 (EURTAC) erlotinibi verrattuna solunsalpaajahoittoon

		Erlotinibi	Solun- salpaajahoido	Riskisuhde (95 % :n luottamusväli)	p-arvo
Suunniteltu välialalyysi (35 % OS maturity) (n = 153) Cut-off: elokuu 2010		n = 77	n = 76		
	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
Eksplora- tiivinen analyysi (40 % OS maturity) (n = 173) Cut-off: tammikuu 2011	Kokonaiselinaika (OS) (kuukausina)	22,9	18,8	0,80 [0,47–1,37]	p = 0,4170
		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: huhtikuu 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 tyrosiiniinikaasin estäjällä. Näistä potilasta kaikki paitsi kaksi olivat saaneet erlotinibia jatkohoitona.

- Ylläpitohoito NSCLC-potilaille ensilinjan solunsalpaajan jälkeen (Erlotinib Stada -monoterapiahoito):

Erlotinibin ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta NSCLC-potilailla on tutkittu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa 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 lumelääkevalmistetta taudin etenemiseen asti. Ensisijaiseen päätetapahtumaan kuului taudin etenemismvapaa 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 hyötynneen hoidosta ensisijaisena päätetapahtumana olleen etenemismvapaan 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 aktiivisia EGFR-mutaatioita (n = 49), missä todettiin merkittävä hyöty etenemismvapaan 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 % lumelääkettä saaneista potilaista sai toisen tai myöhemmän linjan hoitona EGFR-tyrosiiniinikaasin estäjä.

Tutkimukseen BO25460 (IUNO) osallistui 643 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt NSCLC ja joiden kasvaimissa ei ollut aktiivisia 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 kokonaiselinakaa ensilinjan ylläpitohoitona annetun erlotinibihoidon ja taudin etenemisen aikana annetun erlotinibihoidon välillä. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaa. Kokonaiselinaka käytettäessä erlotinibia ensilinjan ylläpitohoitona ei ollut parempi verrattuna erlotinibin käyttöön toisen linjan hoitona, kun potilaiden kasvaimissa ei ollut aktiivisia EGFR-mutaatioita (HR = 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,85–1,22, p = 0,82). Toissijaisessa päätetapahtumassa eli etenemismvapaassa elinajassa ei todettu eroa erlotinibilla ja lumelääkkeellä toteutetun ylläpitohoidon yhteydessä (HR = 0,94, 95 %:n luottamusväli 0,80–1,11; p = 0,48).

Tutkimuksen BO25460 (IUNO) tietojen perusteella erlotinibia ei suositella käytettäväksi ensilinjan ylläpitohoitona potilaille, joilla ei ole aktiivisia EGFR-mutaatioita.

- NSCLC-hoito, kun vähintään yksi aikaisempi solunsalpaajahoido on osoittautunut tehottomaksi (Erlotinib Stada -monoterapiahoito):

Erlotinibin teho ja turvallisuus toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa osoitettiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (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 lumelääkettä suun kautta kerran päivässä. Tutkimuksen tulostulokset olivat kokonaiselinaka, taudin etenemismvapaa elinaika (PFS), hoitovaste, vasteen kesto, aika ennen keuhkosyöpään liittyvien oireiden (yskä, hengenahdistus ja kipu) pahenemista ja turvallisuus. Ensisijainen tulostulokseksi 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. Erlotinibiryhmän potilaista 93 % ja lumelääkeryhmän potilaista 92 % oli saanut aikaisemmin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa, ja erlotinibiryhmän potilaista 36 % ja lumelääkeryhmästä 37 % oli saanut taksaanihoitoa.

Korjattu riskisuhde kuolemalle (hazard ratio, HR) erlotinibiryhmässä suhteessa lumelääkeryhmään oli 0,73 (95 %:n luottamusväli 0,60–0,87) ($p = 0,001$). Erlotinibiryhmän potilaista 31,2 % ja lumelääkeryhmän potilaista 21,5 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua. Kokonaiselinajan mediaani oli erlotinibiryhmässä 6,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,5–7,8 kuukautta) ja lumelääkeryhmässä 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 hoitajakso (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai useampi kuin yksi hoitajakso (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 erlotinibiryhmässä 9,7 viikkoa (95 %:n luottamusväli 8,4–12,4 viikkoa) ja lumelääkeryhmässä 8,0 viikkoa (95 %:n luottamusväli 7,9–8,1 viikkoa).

RECIST-kriteereihin perustuva objektiivinen hoitovaste oli erlotinibiryhmässä 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 erlotinibiryhmässä 44,0 %:lla ja lumelääkeryhmässä 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 merkittävästi yskän, hengenahdistuksen ja kivun pahenemista lumelääkkeeseen verrattuna.

- Haimasyöpä (Erlotinib Stada yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa PA.3-tutkimuksessa):

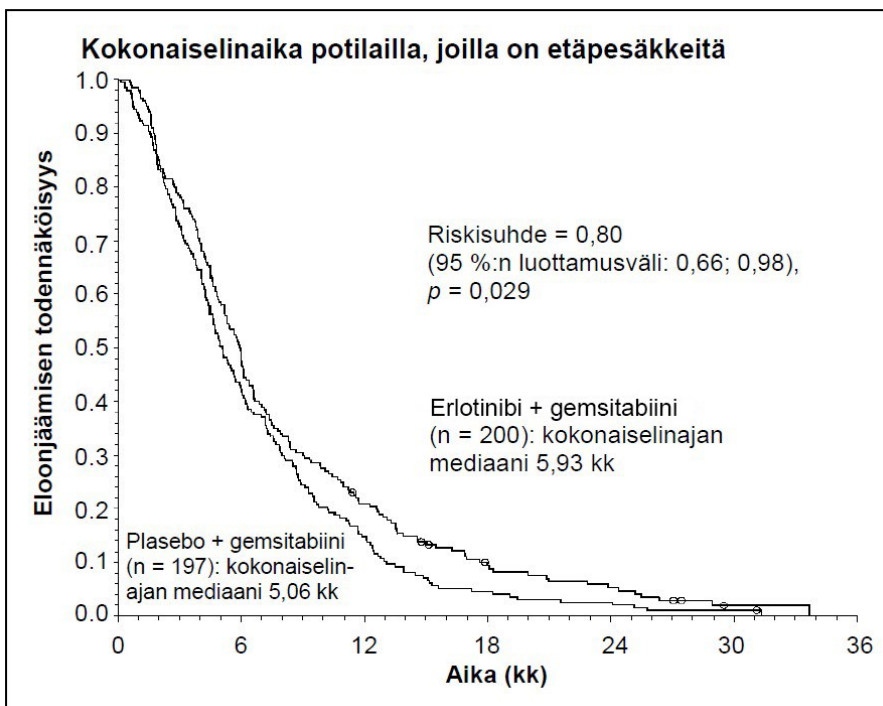
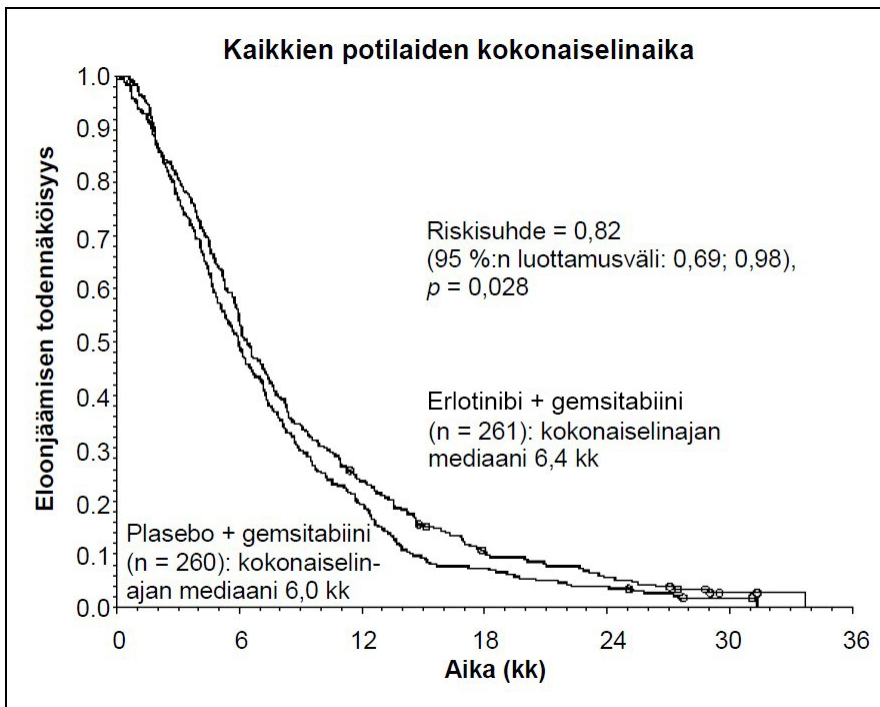
Erlotinibiin ja gemsitabiiniin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin paikallisesti levinneen, leikattavaksi soveltumattoman tai metastasoituneen haimasyövän ensivaiheen hoitona satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko erlotinibia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa jatkuvan hoito-ohjelman mukaan sekä gemsitabiinia laskimoon [1 000 mg/m², 1. hoitajakso – 8 viikkoa: 1., 8., 15., 22., 29., 36. ja 43. päivänä; 2. hoitajakso ja sitä seuraavat jaksot – 4 viikkoa: 1., 8. ja 15. -päivänä (hyväksytyt annokset ja hoito-ohjelma haimasyövässä, ks. gemsitabiinin valmisteyhteenveto)]. Erlotinibi tai lumelääke otettiin suun kautta kerran vuorokaudessa taudin etenemiseen tai sietämättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti. Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttaja oli elinaika.

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

Lähtötilanne	Erlotinibi	Lumelääke
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 edennyt tautia koskevat tulokset on saatu eksploratiivisesta alaryhmäanalyysistä).

Tulosmuuttaja	Erlotinibi (kk)	Lumelääke (kk)	Ero (Δ) (kk)	Luottamusväli erolle (Δ)	Riskisuhde	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 erlotinibihoidosta 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 keuhkosityövissä ja haimasyövissä (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 litraa. Aine jakautuu myös ihmisen kasvainkudokseen. Erlotinibin pitoisuus kasvainkudoksessa oli keskimäärin 1 185 ng/g tutkimuksessa, jossa neljälle potilaalle (kolmella ei-pienisoluisen keuhkosityöpä 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) fenyyliaasetyleeniosan aromaattinen hydroksylaatio. Ei-kliinisissä *in vitro*-analyysissä 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 %) oraalista 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 puoliintumisaajan 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 1 056 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 18 726 ng•h/ml tupakoimattomilla ja 6 718 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; $p = 0,0001$).

Vaiheen 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. Vaiheen 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.

Farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella tupakoitsijoita tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi erlotinibihoidon 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 lääkineenä. Uusia kovariaattivaikutuksia ei havaittu. Gemsitabiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut erlotinibin puhdistumaan plasmasta.

Pediatriset potilaat: Ei ole tutkittu erikseen pediatriisilla potilailla.

Iäkkäät: Ei ole tutkittu erikseen iäkkäillä potilailla.

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 merkittävästi pienempi kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eroa ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta erlotinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuuksiin liittyi hitaampi erlotinibin puhdistuma.

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.

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 fertiilitietin heikkenemistä ei havaittu. Nämä löydökset tehtiin kliinisesti merkittäväällä 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)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350 (E1521)

Talkki (E533b)

Metakryylihapoetyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), tyyppi A

Natriumvetykarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini-OPA/ALU/PVC läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 30, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia tai alumiini-OPA/ALU/PVC perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 30 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 34300
100 mg: 34301
150 mg: 34302

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.8.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Erlotinib STADA 25 mg filmdragerade tabletter
Erlotinib STADA 100 mg filmdragerade tabletter
Erlotinib STADA 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Erlotinib Stada 25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

Erlotinib Stada 100 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

Erlotinib Stada 150 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg erlotinib (som erlotinibhydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Erlotinib Stada 25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 23,98 mg laktosmonohydrat.

Erlotinib Stada 100 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 95,93 mg laktosmonohydrat.

Erlotinib Stada 150 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 143,90 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Erlotinib Stada 25 mg filmdragerade tabletter

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med ”25” ingraverat på ena sidan. Diametern på tablettens är 6,1 mm ± 5%

Erlotinib Stada 100 mg filmdragerade tabletter

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med ”100” ingraverat på ena sidan. Diametern på tablettens är 8,9 mm ± 5%

Erlotinib Stada 150 mg filmdragerade tabletter

Vita till gulaktiga, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med ”150” ingraverat på ena sidan. Diametern på tablettens är 10,5 mm ± 5%

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icke-småcellig lungcancer (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC):

Erlotinib Stada är indicerat som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-aktiverande mutationer.

Erlotinib Stada 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 Stada är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling.

När Erlotinib Stada 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 Stada i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer.

När Erlotinib Stada 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 administreringsätt

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

Dosering

Patienter med icke-småcellig lungcancer:

Test för EGFR-mutation bör genomföras innan behandling med erlotinib påbörjas hos patienter med avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som inte tidigare behandlats med kemoterapi. Den rekommenderade dagliga dosen av Erlotinib Stada är 150 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag.

Patienter med pankreascancer:

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

Om dosjustering krävs ska dosen minskas stegvis med 50 mg i taget (se avsnitt 4.4).

Erlotinib Stada 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).

Patienter med 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 Stada administreras till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosreduktion eller avbrytande av behandling med Erlotinib Stada 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 Stada hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Patienter med 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 Stada hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för erlotinib för patienter under 18 år har inte fastställts. Användning av Erlotinib Stada hos barn rekommenderas inte.

Rökare: Cigarettrökning har visats minska exponeringen av erlotinib med 50 - 60 %. Den maximala tolererade dosen av Erlotinib Stada var 300 mg hos patienter med icke-småcellig lungcancer som rökte cigaretter. Effekt och säkerhet över lång tid för en dos som är högre än rekommenderade startdoser har inte fastställts hos patienter som fortsätter att röka cigaretter (se avsnitt 4.5 och 5.2). Därför ska nuvarande rökare rådas att sluta röka, eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med hos icke-rökare.

Administreringssätt

Oral användning.

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

Vid bedömning av EGFR-mutationsstatus hos en patient är det viktigt att en väl validerad och robust metodologi väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat.

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 4.5).

Interstitiell lungsjukdom

Sällsynta fall liknande interstitiell lungsjukdom (ILS), inkluderande dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med erlotinib för icke-småcellig lungcancer, 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 icke-småcellig lungcancer. 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 erlotinib-behandling 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 under diagnostisk utredning. Patienter som samtidigt behandlas med erlotinib och gemcitabin ska noggrant kontrolleras avseende utveckling av biverkningar liknande ILS. Om ILS diagnosticerats, 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 försvårade riskfaktorer (särskilt samtidig kemoterapi eller andra behandlingar, symptom eller sjukdomar eller andra predisponerande omständigheter inklusive hög ålder), bör behandling med erlotinib 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.

Hepatit, leversvikt

Sällsynta fall av leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med erlotinib. Komplicerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel. Hos sådana patienter bör därför periodisk uppföljning av leverfunktionen övervägas. Behandling med erlotinib ska avbrytas vid allvarliga förändringar av leverfunktionen (se avsnitt 4.8). Användning av Erlotinib Stada hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Gastrointestinal perforation

Patienter som behandlas med Erlotinib Stada 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 Stada - 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 fatale (se avsnitt 4.8). Erlotinib Stada -behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter 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 symptom 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 Stada avbrytas eller avslutas. Om keratit diagnosticerats ska fördelar och risker med fortsatt behandling noga övervägas. Erlotinib Stada 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 Stada 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 Stada ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Erlotinib Stada.

Hjälpämnen

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. 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 iaktas 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 Stada 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 metabolism av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och CYP1B1 i tumörvävnad kan också potentiellt bidra till den metaboliska eliminationen av erlotinib. Interaktioner kan

uppträda med aktiva substanser som metaboliseras av, eller som är hämmare eller inducerare av, dessa enzymer.

Potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten minskar metaboliseringen 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 iaktas när erlotinib kombineras med en potent CYP3A4-hämmare, t.ex. antimykotika av azoltyp (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteashämmare, erytromycin eller klaritromycin. Om nödvändigt bör erlotinibdosen reduceras, framförallt om besvärande biverkningar observeras.

Potenta inducerare av CYP3A4-aktiviteten ökar metaboliseringen av erlotinib och minskar signifikant erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie medförde samtidig administrering av erlotinib och rifampicin (600 mg peroralt fyra gånger dagligen i 7 dagar), en potent inducerare av CYP3A4, en minskning av medianvärdet för erlotinibs AUC med 69 %. Samtidig administrering av rifampicin med Erlotinib Stada i en singeldos om 450 mg resulterade i en medelxponering av erlotinib (AUC) på 57,5% av den som fås efter en oral singeldos om 150 mg Erlotinib Stada utan rifampicin. Samtidig behandling av Erlotinib Stada med inducerare av CYP3A4 bör därför undvikas. För patienter som behöver samtidig behandling med Erlotinib Stada 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 iaktas 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 Stada. Patienter som behandlas med kumarinderiverade antikoagulantia ska regelbundet kontrolleras avseende några förändringar i protrombintid eller INR.

Erlotinib och statiner

Kombinationen av Erlotinib Stada 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- respektive 9-faldig minskning av AUC_{inb} C_{max} respektive plasmakoncentration 24 timmar efter administrering av Erlotinib Stada till rökare jämfört med icke-rökare (se avsnitt 5.2). Patienter som fortfarande röker ska därför uppmanas att sluta röka så tidigt som möjligt innan behandling med Erlotinib Stada inleds eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib annars blir lägre. Den kliniska effekten av den minskade exponeringen har inte formellt utvärderats men är troligen av klinisk betydelse.

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 iaktas 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 Stada med 300 mg ranitidin, en H_2 -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 Stada vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När Erlotinib Stada doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin 2 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 försämrats och därmed ge lägre plasmanivåer. Sammanfattningsvis ska kombination av erlotinib med protonpumpshämmare undvikas. Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Erlotinib Stada ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Erlotinib Stada. Om användning av ranitidin övervägs ska det användas på ett separat sätt, dvs. Erlotinib Stada 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 erhöles 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 råttor 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 Stada. 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 bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Erlotinib Stada.

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

Icke-småcellig lungcancer (erlotinib administrerad som monoterapi):

I en randomiserad dubbelblind studie (BR.21; erlotinib gavs som andra linjens behandling), var hudutslag ("rash"; 75 %) och diarré (54 %) de vanligaste rapporterade biverkningarna. De flesta var av svårighetsgrad 1 - 2 och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Hudutslag och diarré av grad 3 - 4 uppträdde hos 9 % respektive 6 % av erlotinib-behandlade patienter och vardera biverkan resulterade i avbrytande av studien hos 1 % av patienterna. Dosreduktion på grund av hudutslag eller diarré krävdes hos 6 % respektive 1 % av patienterna. I studie BR.21 var mediantiden till att hudutslag uppträdde 8 dagar, och mediantiden till att diarré uppträdde 12 dagar.

I allmänhet manifesteras hudutslagen som milda till måttliga erytematösa och papulopustulösa hudutslag som kan uppträda eller försämrans på solexponerade ytor. För patienter som exponeras för sol, kan skyddande klädsel och/eller användning av solskyddsmedel (t.ex. mineralinnehållande) vara lämpligt.

Biverkningar, som i den pivotala studien BR.21 uppträdde mer frekvent (≥ 3 %) hos erlotinib-behandlade patienter jämfört med placebogruppen, och hos minst 10 % av patienterna i erlotinib gruppen, sammanfattas i tabell 1 enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Följande termer används för att indela biverkningarna frekvensvis: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$) inklusive enstaka fallrapporter.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Mycket vanliga biverkningar i studie BR.21

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA före dragen beteckning	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	40	22	96	36	22
<i>Infektioner och infestationer</i> Infektion*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolism och nutrition</i> Anorexi	52	8	1	38	5	<1
<i>Ögon</i>						

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo n = 242		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
Keratokonjunktivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Konjunktivit	12	<1	0	2	<1	0
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	41	17	11	35	15	11
Dyspné	33	4	0	29	2	0
Hosta						
<i>Magtarmkanalen</i>						
Diarré**	54	6	<1	18	<1	0
Illamående	33	3	0	24	2	0
Kräkningar	23	2	<1	19	2	0
Stomatit	17	<1	0	3	0	0
Buksmärta	11	2	<1	7	1	<1
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	75	8	<1	17	0	0
Klåda	13	<1	0	5	0	0
Torr hud	12	0	0	4	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Trötthet	52	14	4	45	16	4

* Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

** Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

*** Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

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 och inga nya säkerhetssignaler identifierades.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med erlotinib i studierna BO18192 och BO25460 var hudutslag och diarré (se tabell 2). Inga grad 4 hudutslag eller diarré observerades i någon av studierna. Avbrytande av behandling av erlotinib pga. hudutslag inträffade hos 1 % och pga. diarré hos <1 % av patienterna i studie BO18192 medan inga patienter avbröt behandlingen pga. hudutslag eller diarré i BO25460. Dosmodifieringar (avbrytande eller reduktion) pga. hudutslag inträffade hos 8,3 % och pga. diarré hos 3 % av patienterna i studie BO18192 och hos 5,6 % respektive 2,8 % av patienterna i studie BO25460.

Tabell 2. Vanligaste biverkningarna i studierna BO18192 (SATURN) och BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Erlotinib n=433	Placebo n=445	Erlotinib n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
<i>Hudutslag, alla grader</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
Grad 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Diarré, alla grader</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
Grad 3	1,8	0	2,5	0,3

* Population för säkerhetsanalys

In en öppen, randomiserad fas III studie, ML 20650, genomförd på 154 patienter utvärderades säkerheten av erlotinib vid första linjens behandling av NSCLC-patienter med EGFR aktiverande mutationer hos 75 patienter. Inga nya säkerhetssignaler observerades hos dessa patienter.

Den vanligaste biverkningen som sågs hos patienter som behandlats med erlotinib i studie ML 20650 var hudutslag och diarré (80 % respektive 57 % i alla grader), de flesta var grad 1/2 i allvarlighetsgrad och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Hudutslag och diarré av grad 3 förekom hos 9 % respektive 4 % av patienterna. Hudutslag eller diarré av grad 4 observerades inte. Både hudutslag och diarré ledde till att erlotinib-behandlingen avbröts hos 1 % av patienterna. Dosjusteringar (uppehåll eller minskad dos) på grund av hudutslag och diarré krävdes hos 11 % respektive 7 % av patienterna.

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. I behandlingsgruppen med erlotinib plus gemcitabin rapporterades både hudutslag och diarré av grad 3/4 hos vardera 5 % av patienterna. Mediantiden till att hudutslag och diarré uppträdde var 10 dagar respektive 15 dagar. Både hudutslag och diarré resulterade i dosreduktioner hos 2 % av patienterna, och medförde avbrytande av studien hos upp till 1 % av patienterna som fick erlotinib plus gemcitabin.

Biverkningar som uppträdde mer frekvent ($\geq 3\%$) hos de patienter som behandlades med erlotinib 100 mg plus gemcitabin jämfört med den grupp som fick placebo plus gemcitabin i den pivotala studien PA.3, och hos minst 10 % av patienterna i gruppen som fick erlotinib 100 mg plus gemcitabin, sammanfattas med gradering enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) i tabell 3.

Följande termer används för att indela biverkningarna frekvensvis: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) inklusive enstaka fallrapporter.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Mycket vanliga biverkningar i studie PA.3 (100 mg kohort)

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo n = 256		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
MedDRA före dragen beteckning	%	%	%	%	%	%
Totalt antal patienter med någon biverkning	99	48	22	97	48	16
<i>Infektioner och infestationer</i>						
Infektion*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolism och nutrition</i>						
Viktminskning	39	2	0	29	<1	0
<i>Psykiska störningar</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>						
Neuropati	13	1	<1	10	<1	0
Huvudvärk	15	<1	0	10	0	0
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>						
Hosta	16	0	0	11	0	0
<i>Magtarmkanalen</i>						

Gradering enligt NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo n = 256		
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4
Diarré**	48	5	<1	36	2	0
Stomatit	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsi	17	<1	0	13	<1	0
Flatulens	13	0	0	9	<1	0
<i>Hud och subkutan vävnad</i>						
Hudutslag***	69	5	0	30	1	0
Alopeci	14	0	0	11	0	0
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>						
Trötthet	73	14	2	70	13	2
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Stelhet	12	0	0	9	0	0

*Svåra infektioner, med eller utan neutropeni, har omfattat pneumoni, sepsis och cellulit.

** Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

*** Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

Andra observationer:

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.

Följande biverkningar har observerats hos patienter som erhöll erlotinib i monoterapi och hos patienter som erhöll erlotinib tillsammans med kemoterapi. Mycket vanliga biverkningar från BR 21 och PA 3-studierna presenteras i tabell 1 och 3, medan andra biverkningar inklusive de från andra studier sammanfattas i tabell 4.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Sammanfattning av biverkningar per frekvenskategori:

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1,000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)
Ögon		-Keratitis -Konjunktivit ¹	-Förändringar av ögonfransar ²		-Perforationer av hornhinnan -Sår på hornhinnan -Uveit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		-Epistaxis	-Interstitiell lungsjukdom (ILS) ³		
Magtarmkanalen	-Diarré ⁷	-Gastrointestinal blödning ^{4,7}	-Gastrointestinala perforationer ⁷		
Lever och gallvägar	-Onormalt leverfunktions test ⁵			-Leversvikt ⁶	
Hud och subkutan vävnad		-Alopeci -Torr hud ¹ -Paronyki -Follikulit	-Hirsutism -Förändringar av ögonbryn -Sköra och lösa	-Hand-fotsyndromet (palmarplantar erytrodysestesi)	-Stevens-Johnson syndrom/toxiskt

		-Akne/ Akneliknande dermatit -Hudsprickor (hudfissurer)	naglar -Milda hudreaktioner som hyperpigmentering		epidermal nekrolys ⁷
Njurar och urinvägar		-Njurinsufficiens ¹	-Nefrit ¹ -Proteinuri ¹		

¹ I klinisk studie PA.3.

² Inklusiv inåtväxande ögonfransar, ökad tillväxt och förtjockning av ögonfransarna.

³ Inklusiv dödsfall, hos patienter som behandlats med erlotinib för icke-småcellig lungcancer eller andra avancerade solida tumörer (se avsnitt 4.4). En högre förekomst har observerats hos patienter i Japan (se avsnitt 4.4).

⁴ I kliniska studier har vissa fall förknippats med samtidig användning av warfarin och vissa med samtidig användning av NSAID (se avsnitt 4.5).

⁵ Inklusiv förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT] och bilirubin. Dessa var mycket vanliga i den kliniska studien PA.3 och vanliga i studien BR.21. Fallen var övervägande milda eller måttliga i svårighetsgrad, övergående till sin natur eller förknippade med levermetastaser.

⁶ Inklusiv dödsfall. Komplexerande faktorer har omfattat leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

⁷ Inklusiv 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 till:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Enstaka orala doser av erlotinib upp till 1 000 mg erlotinib 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 stada avbrytas och symptomatisk 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 celledöd.

EGFR-mutationer kan leda till att signalsystemvägar för anti-apoptos 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 celledöd induceras genom cellens inneboende apoptosväg. Tumörregression har observerats i musmodeller vid förstärkt uttryck av dessa EGFR-aktiverande mutationer.

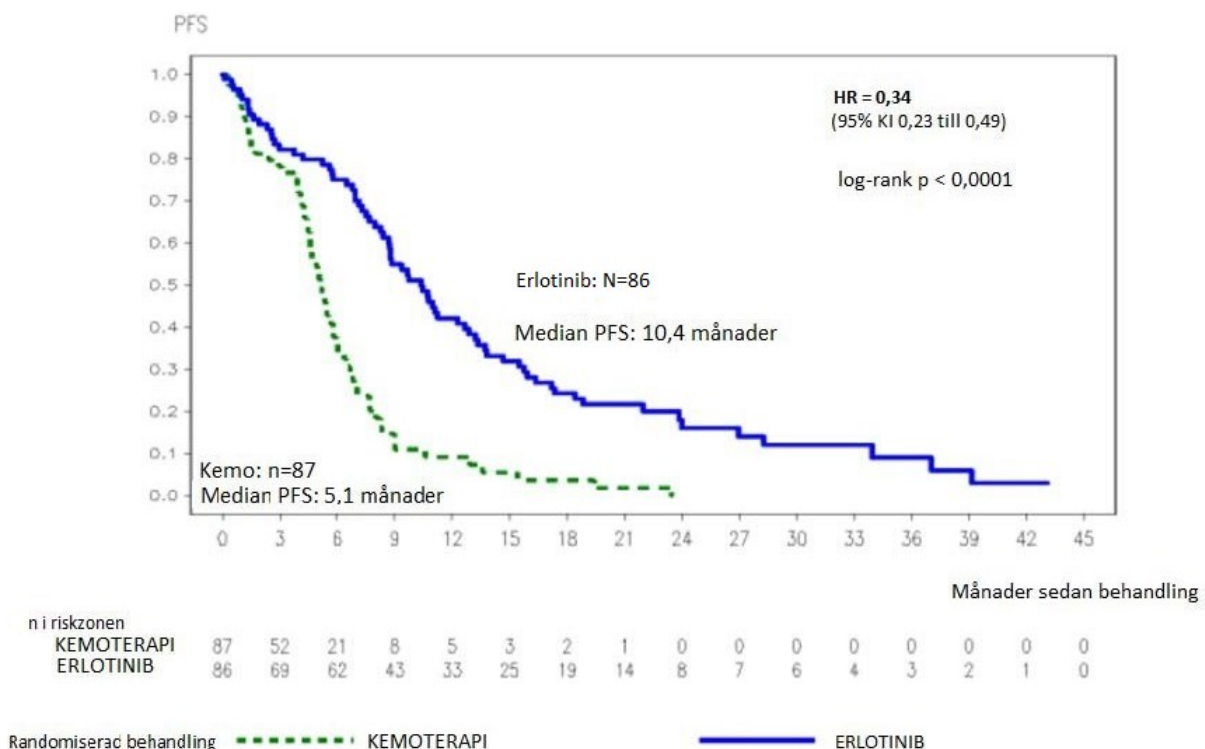
Klinisk effekt

- Första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) för patienter med EGFRaktiverande 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 tyrosinkinasdomänen av EGFR (exon 19 deletion eller exon 21 mutation). Patienterna randomiserades 1:1 att få erlotinib 150 mg eller platinabaserad kombinationskemoterapi.

Den primära effektvariabeln var prövarbedömd PFS. Effektsresultaten sammanfattas i tabell 5.

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



Tabell 5: Effektsresultat 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 co-morbiditeter 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. Nitiotre 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 erlotinib gruppen 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 erlotinib gruppen respektive 21,5 % för placebogruppen. Medianöverlevnaden var 6,7 månader i erlotinib gruppen (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. Erlotinib s 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 erlotinib gruppen (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 erlotinib gruppen. De första 330 patienterna utvärderades centralt (responsfrekvens 6,2 %); 401 patienter utvärderades av provaren (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 erlotinib-gruppen respektive 25,7 % för placebogruppen (p = 0,004).

En överlevnadsfördel av erlotinib observerades också hos patienter som inte fick något objektiva tumörsvaret (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 symptomförbättringar genom att signifikant förlänga tid till försämring av hosta, dyspné och smärta jämfört med placebo.

- 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 (1000 mg/m², 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.

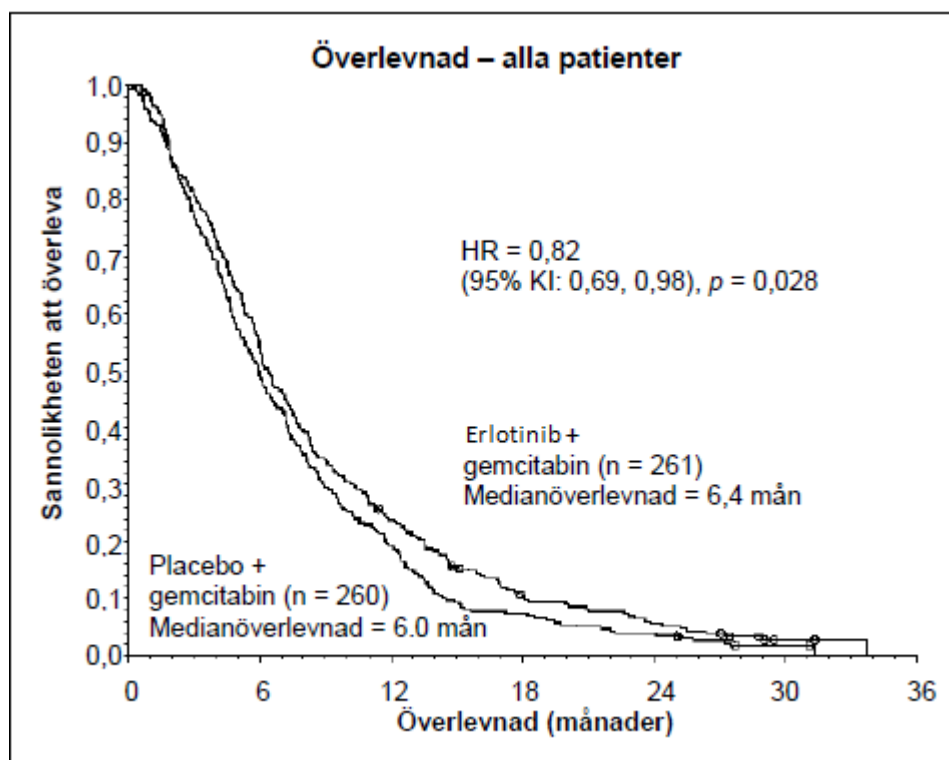
Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg erlotinib plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

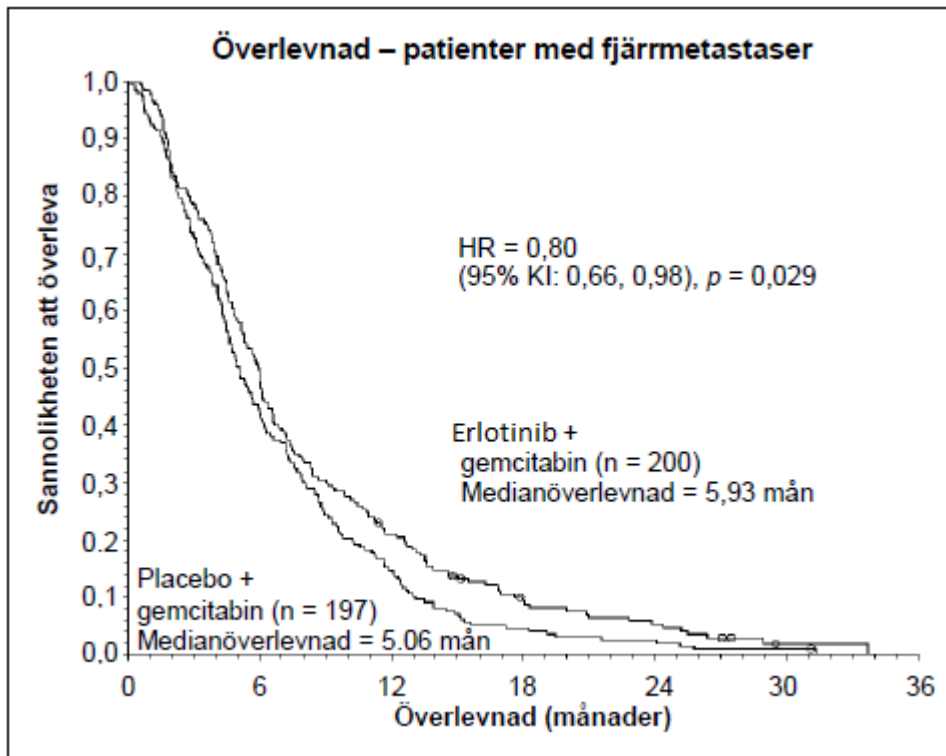
Baseline	Erlotinib	Placebo
Kvinnor	51 %	44 %
ECOG performance status (PS) = 0 vid studiestart	31 %	32 %
ECOG performance status (PS) = 1 vid studiestart	51 %	51 %
ECOG performance status (PS) = 2 vid studiestart	17 %	17 %

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
Medianöverlevnad	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
Medianöverlevnad	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
Medianöverlevnad	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 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.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat med erlotinib för alla undergrupper av den pediatrika populationen inom icke småcellig lungcancer och pankreascancer, (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

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 arykarboxylsyra; och 3) aromatisk hydroxylering av feny-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 cigarettörkare 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-inf} var 18 726 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.

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 opoider 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.

Pediatrik population: Det finns inga särskilda studier på pediatrika patienter.

Äldre population: Det finns inga särskilda studier på äldre patienter.

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 bilirubin med ett långsammare clearance av erlotinib.

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.

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 kan erlotinib 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)

Natriumstärkelseglykolat Typ A

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering:

Poly (vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Metakrylsyra - etylakrylatsampolymer (1: 1), typ A

Natriumvätekarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium - OPA/Al/PVC blister om 30, 90 och 100 filmdragerade tabletter eller OPA/Al/PVC perforerade endosblister om 30x1, 90x1 eller 100x1 tabletter förpackade i kartonger.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 34300

100 mg: 34301

150 mg: 34302

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.8.2017

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.05.2022