

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, kaksoiskuperia 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, kaksoiskuperia 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, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”150”. Tabletin halkaisija on 10,5 mm ± 5 %.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC):

Erlotinib Stada on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi paikallisesti levinneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (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 keuhkosyöpää 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 solunsalpaajahoido 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 keuhkosyöpä:

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

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 kreatiini > 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 pediatriksille potilaille.

Tupakoijat: Tupakoinnin on osoitettu vähentävän erlotinibi-altistusta 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 erlotinibille 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-analysissä (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 gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä 2,5 % ja lumelääkettä ja gemsitabiinia saaneessa ryhmässä 0,4 %. Raportoituja diagnooseja epäilyissä ILD:n kaltaisissa tapahtumissa olivat pneumoniitti, sädepneumoniitti, yliherkkyydestä johtuva pneumoniitti, interstitiaalinen pneumonia, interstitiaalinen keuhkosairaus, obliteroiva bronkioliitti, keuhkofibroosi, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), alveoliitti ja keuhkoinfiltraatio. Oireiden ilmaantumisajankohta vaihteli muutamasta vuorokaudesta useisiin kuukausiin erlotinibi-hoidon alkamisen jälkeen. Sekoittavat tai myötävaikuttavat tekijät olivat yleisiä, ja niitä olivat esimerkiksi samanaikainen tai aikaisempi solunsalpaajahoito, aikaisempi sädehoito, taustalla oleva parenkymaalinen keuhkosairaus, metastasoitunut keuhkosairaus ja keuhkoinfektiot. ILD:n ilmaantuvuus oli suurempi Japanissa tehdyissä tutkimuksissa mukana olleilla potilailla (noin 5 %; kuolleisuusaste 1,5 %).

Jos potilaalle ilmaantuu äkillisesti uusia ja/tai eteneviä selittämättömiä keuhko-oireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, erlotinibihoito on keskeytettävä diagnostisen arvioinnin ajaksi. Erlotinibilla ja gemsitabiinilla 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 ryhtyä tehokkaisiin toimenpiteisiin potilaan nesteyttämiseksi laskimonsisäisesti. Erityisesti tulisi kiinnittää huomiota potilaisiin, joilla on näitä haittavaikutuksia pahentavia riskitekijöitä (etenkin samanaikaiset kemoterapiat ja muut lääkykset, 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 lääkykset. 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 -valmisteella 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, valoherkkyttä, 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. Tämän tyyppisten aineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Muut yhteisvaikutukset

Erlotinibille on ominaista liukoisuuden väheneminen, jos pH on yli 5. Ruoansulatuskanavan yläosan pH:ta muuttavat lääkkeet, kuten protonipumpun estäjät, H₂-salpaajat ja antasidit, saattavat muuttaa erlotinibin liukoisuutta ja siten sen biologista hyötyosuutta. Annettaessa 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 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 %. Eräässä toisessa kliinisessä tutkimuksessa erlotinibi ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun CYP3A4/2C8-substraatin, paklitakselin, farmakokinetiikkaan. Merkittävät vaikutukset muiden CYP3A4:n substraattien puhdistumaan ovat siksi epätodennäköisiä.

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

Erlotinibi metaboloituu maksassa maksan sytokromientsyymien, pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin CYP1A2:n, välityksellä. Maksan ulkopuolella tapahtuva metabolia, CYP3A4-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 atsoliijohdoksiini (ketokonatsoliin, itrakonatsoliin, vorikonatsoliin), proteaasineistäjiin, 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 rifampisiinihoidoa. Erlotinib Stada -valmisteen käyttöä samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien kanssa tulee siksi välttää. Jos potilaita on tarpeen hoitaa samanaikaisesti Erlotinib Stada -valmisteen ja potentilla CYP3A4:n induktorilla, kuten rifampisillä, 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 fenytoliini, karbamatsipiini, 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 -valmisteen 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 yhtäaikainen 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 erlotinibi-pitoisuudet 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):

Yleisimmän 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 välirikarsina</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 yleisimmin 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</i> , kaikki vaikeusasteet	49,2	5,8	39,4	10,0
Aste 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Ripuli</i> , kaikki vaikeusasteet	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 aktivoivia 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 erlotinibiin 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 Päänsärky	13 15	1 < 1	< 1 0	10 10	< 1 0	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>Yleisoreet 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 haimasyöpäpotilaaseen, 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 aknetyyppinen ihottuma -Ihon haavaumat	-Hirsutismi -Kulmakarvojen muutokset -Hauraat ja irtoilevat kynnet -Lievät iho- oireet esim. hyperpigmentaatio	-Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia	-Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁷
Munuaiset ja virtsatiet		-Munuaisten vajaatoiminta ¹	-Munuaistulehdus 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-haittatasapainon 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: L01XE03

Vaikutusmekanismi

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

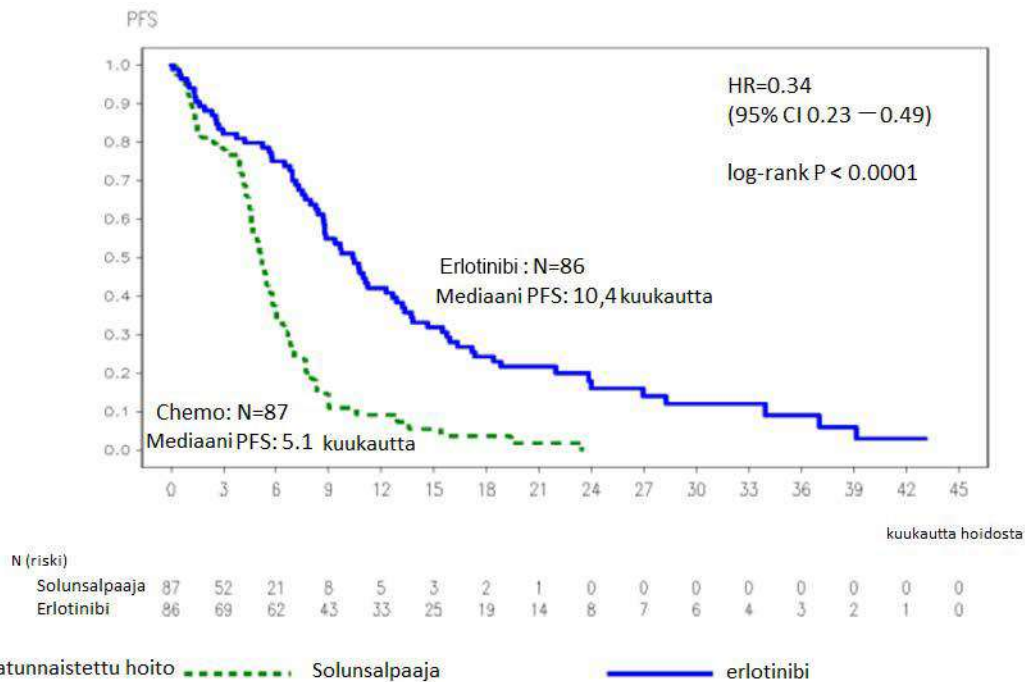
EGFR-mutaatiot saattavat aiheuttaa antiapoptoottisen ja proliferatiivisen signaalinvälitysreitit jatkuvan aktivaation. EGFR-mutaatiopositiivisissa kasvaimissa erlotinibin voimakas vaikutus perustuu erlotinibin voimakkaaseen kiinnittymiseen ATP:n sitoutumispaikkaan EGFR:n mutatoituneella kinaasialueella. Signaalinvälitysreitit 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 solunsalpaajahoitoon

		Erlotinibi	Solun- salpaajahoito	Riskisuhde (95 % :n luottamusväli)	p-arvo
		n = 77	n = 76		
Suunniteltu välianalyysi (35 % OS maturity) (n = 153)	Ensisijainen päätetapahtuma: taudin etenemisvapaa elinaika (PFS, mediaani, kuukausina)* tutkijoiden määrittelemä**	9,4	5,2	0,42 [0,27–0,64]	p < 0,0001
Cut-off: elokuu 2010	Riippumaton arviointilautakunta**	10,4	5,4	0,47 [0,27–0,78]	p = 0,003
	Paras vastetaso (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Kokonaiselinaika (OS) (kuukausina)	22,9	18,8	0,80 [0,47–1,37]	p = 0,4170
Eksplora- tiivinen analyysi (40 % OS maturity) (n = 173)		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
Cut-off: tammikuu 2011	OS (kuukausina)	19,3	19,5	1,04 [0,65–1,68]	p = 0,8702
Päivitetty analyysi (62 % OS maturity) (n = 173)		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaani, kuukausina)	10,4	5,1	0,34 [0,23–0,49]	p < 0,0001
Cut-off: huhtikuu 2012	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 tyrosiinkinaasin estäjällä. Näistä potilasta kaikki paitsi kaksi olivat saaneet erlotinibia jatkohoitona.

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

Erlotinibin ylläpitohoiton 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 etenemisvapaa elinaika (PFS) kaikilla tutkimuspotilailla. Tutkimushaarojen välillä väestötilastolliset tekijät ja taudin piirteet olivat lähtötilanteessa hyvin tasapainossa. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli ECOG PS > 1 ja merkittävä maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

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

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

Tutkimuksen tavoite oli verrata 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 kasvaimessa ei ollut aktivoivaa EGFR-mutaatiota (HR = 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,85–1,22, p = 0,82). Toissijaisessa päätetapahtumassa eli etenemisvapaassa elinajassa ei todettu eroa erlotinibilla ja lumelääkkeellä toteutetun ylläpitohoiton 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 aktivoivaa EGFR-mutaatiota.

- NSCLC-hoito, kun vähintään yksi aikaisempi solunsalpaajahoito 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 tulosmuuttajat olivat kokonaiselinaka, taudin etenemisvapaa elinaika (PFS), hoitovaste, vasteen kesto, aika ennen keuhkosyöpään liittyvien oireiden (yskä, hengenahdistus ja kipu) pahenemista ja turvallisuus. Ensisijainen tulosmuuttaja 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):

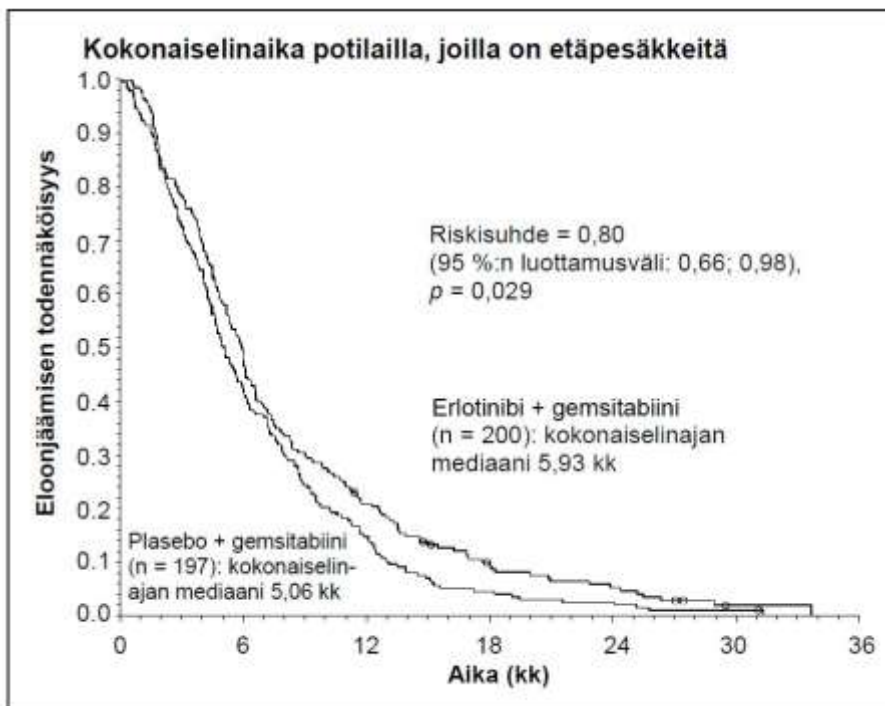
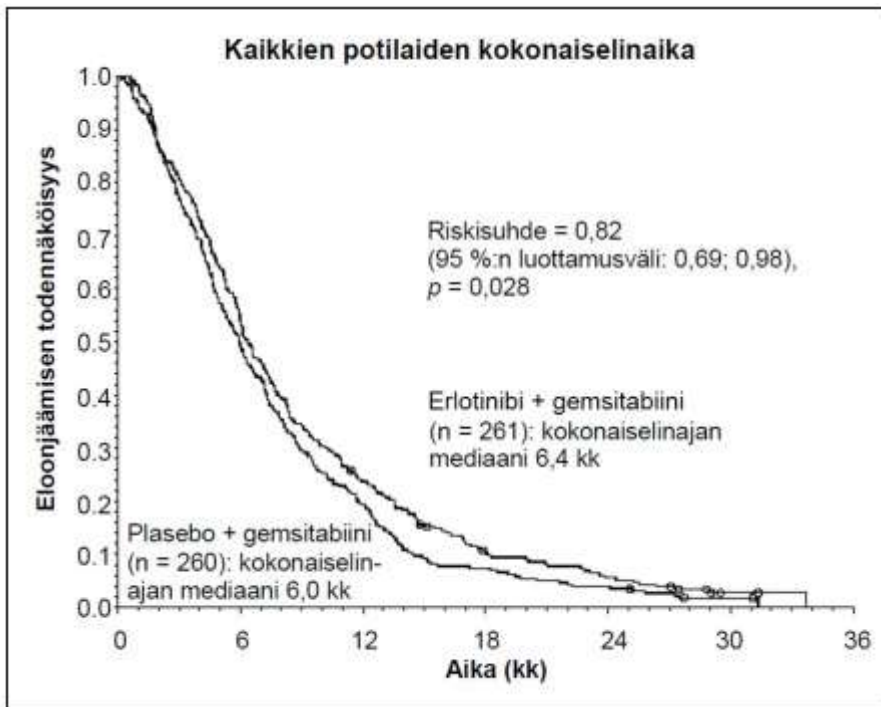
Erlotinibiin ja gemitabiiniin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin paikallisesti levinneen, leikattavaksi soveltumattoman tai metastasoituneen haimasyövän ensivaiheen hoitona satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko erlotinibiä tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa jatkuvan hoito-ohjelman mukaan sekä gemitabiinia 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 (hyväksytty annos ja hoito-ohjelma haimasyövässä, ks. gemitabiiniin valmisteyhteenveto)]. Erlotinibiä tai lumelääkettä 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, erlotinibiä 100 mg:n annoksina ja gemitabiinia tai lumelääkettä ja gemitabiinia saaneessa ryhmässä, lukuun ottamatta hieman suurempaa naisten osuutta erlotinibi/gemitabiini-haarassa verrattuna lumelääke/gemitabiini-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 edennyttä tautia koskevat tulokset on saatu eksploraatiivisesta 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 Farmakokineetiikka

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-kliniisissä *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 farmakokineetiikka kuin erlotinibilla.

Eliminaatio: Erlotinibi erittyy pääasiassa metaboliiteina ulosteeseen (> 90 %), ja munuaisten kautta eliminoituu vain pieni osa (noin 9 %) oraaliseen annoksesta. Alle 2 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy lähtöaineena. Populaatofarmakokineettisessä 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.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä:

Populaatofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu merkittävää yhteyttä ennustetun näennäisen puhdistuman ja potilaan iän, painon, sukupuolen tai etnisen taustan välillä. Potilaaseen liittyviä tekijöitä, jotka korreloivat erlotinibin farmakokineetiikkaan, 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_{0-12h} -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 erlotinibialistuma 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 lääkeaineena. 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 merkitsevästi 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 fertiiliteetin 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

3 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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.1.2020