

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Erlotinib Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg erlotinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15,72 mg laktoosia.

Erlotinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg erlotinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,89 mg laktoosia.

Erlotinib Krka 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg erlotinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 94,34 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Erlotinib Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Erlotinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Erlotinib Krka 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC)

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

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

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

Määrättäessä Erlotinib Krkaa on huomioitava tekijät, jotka vaikuttavat elinajan pidentymiseen.

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

Haimasyöpä

Erlotinib Krka on tarkoitettu yhdessä gemsitabiinin kanssa metastasoituneen haimasyövän hoitoon.

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

Paikallisesti edennyttä tautia sairastavilla potilailla elinaikahyötyä ei ole osoitettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Erlotinib Krka -hoito tulee toteuttaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä

EGFR-mutaatiotestaus on tehtävä hyväksytyjen käyttöaiheiden mukaisesti (ks. kohta 4.1).

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

Potilaat, joilla on haimasyöpä

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

Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, annosta on pienennettävä 50 mg kerrallaan (ks. kohta 4.4).

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Erlotinibin turvallisuutta ja tehoa hyväksytyihin käyttöaiheisiin ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Erlotinib Krkaa ei suositella pediatrisille potilaille.

Tupakoijat

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys erlotinibille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EGFR-mutaatiostatuksen arviointi

Kun Erlotinib Krkaa harkitaan paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon tai ylläpitohoitoon, on tärkeää, että potilaan EGFR-mutaatiostatus määritetään.

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

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

Tupakoijat

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

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

Ripuli, elimistön kuivuminen, elektrolyytihäiriö ja munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksatoksisuus

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

Ruoansulatuskanavan perforaatio

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

Rakkulaiset ja hilseilyä tai ihon kuoriutumista aiheuttavat iho-oireet

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

Silmäoireet

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Muut yhteisvaikutukset

Erlotinibille on ominaista liukoisuuden väheneminen, jos pH on yli 5. Ruoansulatuskanavan yläosan pH:ta muuttavat lääkkeet, kuten protonipumpun estäjät, H₂-salpaajat ja antasidit, saattavat muuttaa erlotinibin liukoisuutta ja siten sen biologista hyötyosuutta. Annettaessa erlotinibia samanaikaisesti tämän tyyppisten lääkkeiden kanssa annoksen nosto ei todennäköisesti kompensoi altistuksen pienenemistä. Erlotinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Erlotinibin käyttöä yhdessä H₂-salpaajien ja antasidien kanssa ei ole tutkittu. Biologisen hyötyosuuden aleneminen on kuitenkin todennäköistä ja siksi tällaisten yhdistelmien käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Jos antasidien käyttö on

välttämätöntä erlotinibi-hoidon aikana, kyseinen lääke tulisi ottaa vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä erlotinibi-annosta tai 2 tuntia sen jälkeen.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Erlotinibi ja muut CYP-substraatit

Erlotinibi on voimakas CYP1A1:n estäjä, kohtalainen CYP3A4:n ja CYP2C8:n estäjä sekä voimakas UGT1A1-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 merkitsevästi (39 %), kun taas maksimipitoisuuden (C_{max}) muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Myös altistus aktiiviselle metabolitille lisääntyi (AUC noin 60 % ja C_{max} 48 %). Näiden lisäysten kliinistä merkitystä ei tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, kun erlotinibia annetaan yhdessä siprofloksasiinin tai potentin CYP1A2:n inhibiittorin (esim. fluvoksamiini) kanssa. Jos potilaalla esiintyy erlotinibiin liittyviä haittavaikutuksia, erlotinibiannosta voidaan alentaa.

Erlotinibin anto ennen tai samanaikaisesti tyypillisten CYP3A4:n substraattien (midatsolaamin ja erytromysiinin) kanssa ei muuttanut näiden puhdistumaa, mutta näytti vähentävän suun kautta otetun midatsolaamin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. 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, erlotinibialtistus suureni (AUC 86 % ja C_{max} 69 %). Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta, jos erlotinibi yhdistetään voimakkaaseen CYP3A4:n estäjään, kuten sienilääkkeinä käytettäviin

atsolijohdoksiin (ketokonatsoliin, itrakonatsoliin, vorikonatsoliin), proteaasinestäjiin, erytromysiiniin tai klaritromysiiniin. Erlotinibiannosta on pienennettävä tarvittaessa, varsinkin havaittaessa toksisia vaikutuksia.

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

Erlotinibi ja kumariiniantikoagulantit

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

Erlotinibi ja statiinit

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

Erlotinibi ja tupakoijat

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

Erlotinibi ja P-glykoproteiinin estäjät

Erlotinibi on 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. Erlotinibin ja ranitidiini 300 mg:n (H₂-reseptorin antagonistin) samanaikainen annostelu alensi erlotinibialtistusta (AUC) 33 %:lla ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 54 %:lla. Annoksen nostaminen ei todennäköisesti kompensoi altistuksen pienenemistä, jos erlotinibia annostellaan samanaikaisesti tämän tyyppisten lääkkeiden kanssa. Kun erlotinibi annosteltiin 2 tuntia ennen ranitidiini 150 mg:n annosta tai 10 tuntia sen jälkeen (kahdesti päivässä), erlotinibialtistus (AUC) aleni vain 15 %:lla ja maksimipitoisuus (C_{max}) vain 17 %:lla. Antasidien vaikutusta erlotinibin imeytymiseen ei ole tutkittu, mutta imeytyminen saattaa huonontua ja siten johtaa plasmapitoisuuksien alenemiseen. Yhteenvetona voidaan todeta, että erlotinibin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos antasidien käyttö on välttämätöntä erlotinibi-hoidon aikana, kyseinen lääke on otettava vähintään 4 tuntia ennen päivittäistä erlotinibi-annosta tai 2 tuntia sen jälkeen. Jos ranitidiinin käyttöä harkitaan, se on annosteltava porrastetusti, esimerkiksi erlotinibi otetaan joko vähintään 2 tuntia ennen ranitidiiniannosta tai 10 tuntia sen jälkeen.

Erlotinibi ja gemsitabiini

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

Erlotinibi ja karboplatiini/paklitakseli

Erlotinibi nostaa platinapitoisuuksia. Kliinisessä tutkimuksessa erlotinibin käyttö samanaikaisesti karboplatiinin ja paklitakselin kanssa johti platinan AUC₀₋₄₈-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 karboplatiini-altistukseen. 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 imeytys

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 vaaraa ei tunneta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Erlotinibin turvallisuustiedot perustuvat yli 1500 potilaaseen, jotka saivat monoterapiana vähintään yhden 150 mg:n annoksen erlotinibia, ja yli 300 potilaaseen, jotka saivat erlotinibia 100 mg:n tai 150 mg:n annoksina yhdessä gemsitabiinin kanssa.

NCI-CTC-luokituksen (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) vaikeusasteluokkien mukainen yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa pelkästään erlotinibi-valmisteen käytössä tai erlotinibin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän käytössä havaittujen haittavaikutusten ilmaantuvuudesta esitetään taulukossa 1. Lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin vähintään 10 %:lla (erlotinibi-ryhmässä) potilaista ja niitä esiintyi yleisemmin ($\geq 3\%$) erlotinibi-hoitoa saaneilla potilailla kuin vertailuryhmässä. Yhteenveto muista haittavaikutuksista, myös muissa tutkimuksissa raportoiduista haittavaikutuksista, esitetään taulukossa 2.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset (taulukko 1) ja muut haittavaikutukset (taulukko 2) luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kunkin haittavaikutuksen esiintymistiheys esitetään seuraavaan esitystavan mukaisesti: 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 ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä (erlotinibi-monoterapiahoito)

Ensilinjan hoito potilailla, joilla on EGFR-mutaatioita

Avoimeen, satunnaistettuun faasin III tutkimukseen ML20650 osallistui 154 potilasta. Erlotinibin turvallisuutta ensilinjan hoidossa arvioitiin 75 NSCLC-potilaalla, joilla oli aktivoivia EGFR- mutaatioita kasvaimessa. 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. Erlotinibi-hoito keskeytettiin 1 %:lla potilaista ihottuman ja 1 %:lla ripulin vuoksi. Annosmuutoksia (hoidon keskeytys tai annoksen lasku) tehtiin 11 %:lla ihottuman ja 7 %:lla ripulin seurauksena.

Ylläpitohoito

Kahdessa muussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja plasebokontrolloidussa faasin III tutkimuksessa BO18192 (SATURN) ja BO25460 (IUNO) erlotinibia annettiin ylläpitohoitona ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen. Nämä tutkimukset tehtiin yhteensä 1532 potilaalla, joilla oli edennyt, uusiutunut tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat olivat saaneet ensilinjan standardihoitona platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja.

Tutkimuksissa BO18192 ja BO25460 yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset erlotinibilla hoidetuilla potilailla olivat ihottuma (tutkimus BO18192: kaikki asteet 49,2 %, aste 3: 6,0 %; tutkimus BO25460: kaikki asteet 39,4 %, aste 3: 5,0 %) ja ripuli (tutkimus BO18192: kaikki asteet 20,3 %, aste 3: 1,8 %; tutkimus BO25460: kaikki asteet 24,2 %, aste 3: 2,5 %). Asteen 4 ihottumaa tai ripulia ei havaittu kummassakaan tutkimuksessa. Tutkimuksessa BO18192 erlotinibi-hoito 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 lasku) 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.

Toisen linjan ja myöhempien linjojen hoito

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ihottuma (75 %) ja ripuli (54 %) satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (BR.21; erlotinibin annostelu toisessa linjassa). Useimpien oireiden vaikeusasteluokka oli 1/2, eivätkä ne vaatineet erityisiä toimenpiteitä. Vaikeusasteluokan 3/4 ihottumaa esiintyi 9 %:lla ja saman vaikeusasteluokan ripulia 6 %:lla erlotinibi-hoitoa 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.

Haimasyöpä (erlotinibi-yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa)

Keskeisessä PA.3-haimasyöpätutkimuksessa, jossa potilaat saivat erlotinibia 100 mg:n annoksina yhdessä gemsitabiinin kanssa, yleisimmät haittavaikutukset olivat uupumus, ihottuma ja ripuli. 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 laskuun 2 %:lla potilaista ja tutkimuksen keskeyttämiseen enintään 1 %:lla erlotinibin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa

saaneista potilaista.

Taulukko 1: Tutkimuksissa BR.21 (erlotinibi-hoito) ja PA.3 (erlotinibi-yhdistelmähoito gemitabiinin kanssa) $\geq 10\%$:lla potilaista esiintyneet haittavaikutukset sekä tutkimuksissa BR.21 (erlotinibi-hoito) ja PA.3 (erlotinibi-yhdistelmähoito gemitabiinin kanssa) yleisemmin ($\geq 3\%$) kuin plasebohoidossa esiintyneet haittavaikutukset

NCI-CTC-vaikausaste	erlotinibi (BR.21) n = 485			erlotinibi (PA.3) n = 259			Suurimman ilmaantuvuuden esiintyvyyssluokka
	Kaikki asteet	3	4	Kaikki asteet	3	4	
MedDRA-termi	%	%	%	%	%	%	
<i>Infektiot</i> Infektio*	24	4	0	31	3	< 1	hyvin yleinen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> Ruokahaluttomuus	52	8	1	-	- 2	-	hyvin yleinen
Painon lasku	-	-	-	39		0	hyvin yleinen
<i>Silmät</i> Silmän kuivuudesta johtuva sarveis- ja sidekalvon tulehdus	12	0	0	-	-	-	hyvin yleinen
Sidekalvotulehdus	12	< 1	0	-	-	-	hyvin yleinen
<i>Psyykkiset häiriöt</i> Masennus	-	-	-	19	2	0	hyvin yleinen
<i>Hermosto</i> Neuropatia	-	-	-	13	1	< 1	hyvin yleinen
Päänsärky	-	-	-	15	< 1	0	hyvin yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> Hengenahdistus	41	17	11	-	- 0	-	hyvin yleinen
Yskä	33	4	0	16		0	hyvin yleinen

	erlotinibi (BR.21) n = 485			erlotinibi (PA.3) n = 259			Suurimman ilmaantuvuuden esiintyvyyssluokka
NCI-CTC-vaikeusaste	Kaikki asteet	3	4	Kaikki asteet	3	4	
MedDRA-termi	%	%	%	%	%	%	
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>							
Ripuli**	54	6	< 1	48	5	< 1	hyvin yleinen
Pahoinvointi	33	3	0	-	-	-	hyvin yleinen
Oksentelu	23	2	< 1	-	-	-	hyvin yleinen
Suutulehdus	17	< 1	0	22	< 1	0	hyvin yleinen
Vatsakipu	11	2	< 1	-	-	-	hyvin yleinen
Dyspepsia	-	-	-	17	< 1	0	hyvin yleinen
Ilmavaivat	-	-	-	13	0	0	hyvin yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>							
Ihottuma***	75	8	< 1	69	5	0	hyvin yleinen
Kutina	13	< 1	0	-	-	-	hyvin yleinen
Ihon kuivuminen	12	0	0	-	-	-	hyvin yleinen
Hüstenlähtö	-	-	-	14	0	0	hyvin yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat</i>							
Uupumus	52	14	4	73	14	2	hyvin yleinen
Kuume	-	-	-	36	3	0	hyvin yleinen
Vilunväristykset	-	-	-	12	0	0	hyvin yleinen

* 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.

- vastaa raja-arvon alle jäävää prosenttiosuutta.

Taulukko 2. Yhteenvedo haittavaikutuksista yleisyyssluokittain:

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)	Tunte maton ⁸
Silmät		- Sarveiskalvotulehdus - Sidekalvotulehdus ¹	- Silmäripsien muutokset ²		- Sarveiskalvon perforaatiot - Sarveiskalvon haavauma - Uveiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		- Nenäverenvuoto	- Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) ³			
Ruoansulatuselimistö	- Ripuli ⁷	- Ruoansulatuskanavan verenvuoto ^{4, 7}	- Ruoansulatuskanavan perforaatio ⁷	- Suoliston ilmakuplatauti		
Maksa ja sappi	- Muutokset maksan toimintakokeissa ⁵			- Maksan vajaatoiminta ⁶ - Hepatiitti		- Akuutti hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	- Ihottuma	- Alpesa - Ihon kuivuminen ¹ - Kynnenvierustulehdus - Karvatuppitulehdus - Akne tai aknetyypinen ihottuma - Ihon haavaumat	- Hirsutismi - Kulmakarvojen muutokset - Hauraat ja irtoilevat kynnet - Lievät iho-oireet esim. hyperpigmentaatio	- Kämmenten ja jalkapohjien erytrodyseseptasia	- Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁷	
Munuaiset ja virtsatiet		- 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-pienisoluksen 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 osatapauksista 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. Riskitekijöitä voivat olla olemassa oleva maksasairaus tai samanaikaiset maksatoksiset lääkytykset (ks. kohta 4.4).

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

⁸ Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Terveet tutkimushenkilöt ovat sietäneet erlotinibia oraalisisinä kerta-annoksina, joissa on ollut enintään 1000 mg ja syöpäpotilaat annoksina, joissa on ollut enintään 1600 mg erlotinibia. Terveille tutkimushenkilöille annetut toistuvat 200 mg:n annokset kahdesti vuorokaudessa olivat huonosti siedettyjä jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten perusteella suositellun annoksen ylittäminen saattaa aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia, kuten ripulia, ihottumaa ja mahdollisesti maksan aminotransferaasiarvojen nousua.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Erlotinibi on ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyypin 1 (EGFR, joka tunnetaan myös nimellä HER1) tyrosiinikinaasin estäjä. Erlotinibi estää voimakkaasti EGFR:n solunsisäistä fosforylaatiota. EGFR 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 signaalinvälitysreitin jatkuvan aktivaation. EGFR-mutaatiopositiivisissa kasvaimissa erlotinibin voimakas vaikutus perustuu erlotinibin voimakkaaseen kiinnittymiseen ATP:n sitoutumispaikkaan EGFR:n mutatoituneella kinaasialueella. Signaalinvälitysreitin estäminen estää solujen lisääntymisen ja käynnistää solukuolemat sisäisen apoptoottisen mekanismin kautta. Kasvaimen regressio havaitaan hiirimallissa, joka ilmentää näitä aktivoivia EGFR-mutaatioita.

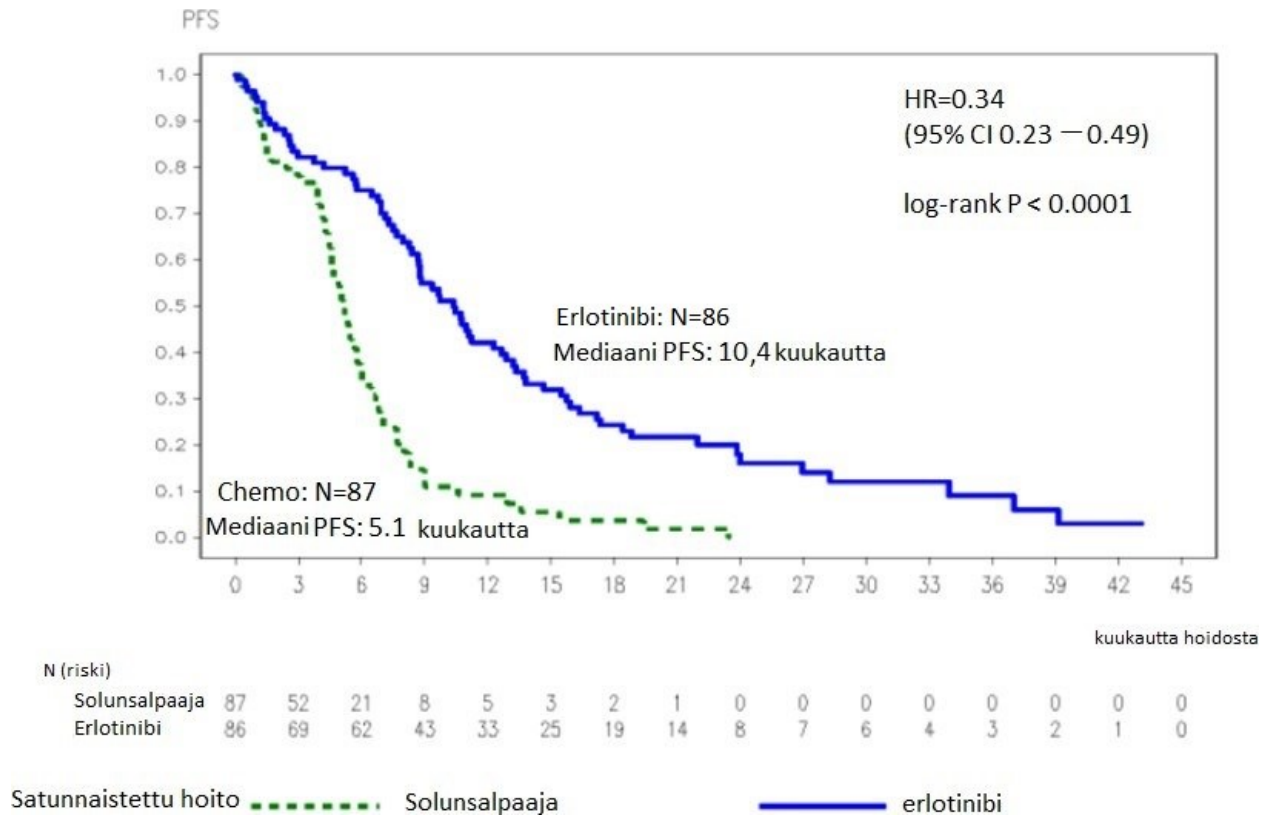
Kliininen teho

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

Erlotinibin teho osoitettiin avoimessa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa (ML20650, EURTAC), jossa ensilinjan NSCLC-potilailla oli aktivoivia EGFR-mutaatioita kasvaimissa. Tutkimukseen osallistui kaukaasialaisia potilaita, joilla oli metastasoitunut tai paikallisesti levinnyt NSCLC (aste IIIB ja IV). Potilaat, joiden kasvaimessa oli mutaatioita EGFR:n tyrosiinikinaasialueella (eksonissa 19 deleetio tai eksonissa 21

mutaatio), eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa tai muuta systeemistä kasvainkemoterapiaa levinneeseen tautiin. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen ryhmään, jotka saivat joko erlotinibi 150 mg -valmistetta tai enintään neljä hoitosykliä platinapohjaista yhdistelmähoitoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden määrittelemä PFS. Tehoa kuvaavat tulokset esitetään taulukossa 3.

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



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

		Erlotinibi	Solun- salpaajahoito	Riskisuhde (95 % CI)	p-arvo
Suunniteltu välianalyysi (35 % OS maturity) (n =153) Cut-off date: Aug 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
	Kokonaiselinaika (OS) (kuukausina)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170

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

CR = complete response = täydellinen vaste; PR = partial response = osittainen vaste

* Taudin etenemisen tai kuoleman riskissä havaittiin 58 %:n väheneminen.

** Tutkijoiden ja riippumattoman arviointilautakunnan arvioiden yhtäpitävyys oli 70 %.

*** Suurta vaihtovuorisuutta havaittiin 82 %:lla niillä solunsalpaajahaaran potilaista, jotka olivat saaneet jatkohoitoa EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjällä. Näistä potilasta kaikki paitsi kaksi olivat saaneet erlotinibiä jatkohoitona.

Ylläpitohoito NSCLC-potilaille ensilinjan solunsalpaajan jälkeen (erlotinibi-monoterapiahoito)

Erlotinibin ylläpito­hoidon tehoa ja turvallisuutta NSCLC-potilailla on tutkittu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (BO18192, SATURN) ensilinjan solunsalpaajan jälkeen. Tutkimukseen osallistui 889 paikallisesti levinnyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, joilla tauti ei ollut edennyt platinapohjaisen yhdistelmähoidon 4 syklin jälkeen. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään (1:1), jotka saivat suun kautta kerran päivässä joko erlotinibi 150 mg -valmistetta tai plasebovalmistetta taudin etenemiseen asti. Ensisijaiseen päätetapahtumaan kuului taudin etenemisvapaa elinaika (PFS) kaikilla tutkimuspotilailla. Tutkimushaarojen välillä väestötalastolliset tekijät ja taudin piirteet olivat lähtötalanteessa 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 etenemisvapaa 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 eksploraatiivisessa analyysissä potilaista, joilla oli aktiivisia EGFR-mutaatioita (n = 49), missä todettiin merkittävä hyöty etenemisvapaa elinajan osalta (HR = 0,10, 95 % luottamusväli 0,04–0,25; p < 0,0001) ja kokonaiselinajan riskisuhteen osalta, joka oli 0,83 (95 %:n luottamusväli 0,34–2,02). EGFR-mutaatiopositiivisessa potilasjoukossa 67 % plaseboa saaneista potilaista sai toisen tai myöhemmän linjan hoitona EGFR-tyrosiinikinaasin 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 erlotinibi-valmistetta ensilinjan ylläpito­hoitona ei ollut parempi verrattuna erlotinibi-valmisteen käyttöön toisen linjan hoitona, kun potilaiden

kasvaimessa ei ollut aktivoivaa EGFR-mutaatiota (HR = 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,85–1,22, p = 0,82). Toissijaisessa päätetapahtumassa eli etenemisvapaassa elinajassa ei todettu eroa erlotinibi-valmisteella ja plasebolla toteutetun ylläpito-hoidon yhteydessä (HR = 0,94, 95 %:n luottamusväli 0,80–1,11; p = 0,48).

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

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

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

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

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

Hoidon vaikutusta kokonaiselinaikaan tutkittiin erilaisissa potilaiden alaryhmissä. Erlotinibin vaikutus kokonaiselinaikaan oli samanlainen seuraavissa potilasryhmissä: lähtötason suorituskykyluokka (ECOG) 2-3 (riskisuhde 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0) tai 0–1 (riskisuhde 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9), mies (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9) tai nainen (riskisuhde 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,1), alle 65-vuotiaat potilaat (riskisuhde 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,6–0,9) tai tätä vanhemmat potilaat (riskisuhde 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,6–1,0), yksi aikaisempi 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).

Näillä 45 %lla potilaista, joiden kasvainten EGFR-status tunnettiin, riskisuhde oli EGFR-positiivisten potilaiden osalta 0,68 (95 %:n luottamusväli 0,49–0,94) ja EGFR-negatiivisten osalta 0,93 (95 %:n luottamusväli 0,63–1,36). EGFR-status määritettiin immunohistokemiallisesti käyttäen EGFR pharmDx -systeemiä. EGFR-negatiiviseksi määriteltiin tapaukset, joissa alle 10 % kasvainsoluista värjäytyi. Muilla 55 %lla potilaista, joilla EGFR-statusta ei tunnettu, riskisuhde oli 0,77 (95 %:n luottamusväli 0,61–0,98).

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

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

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

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

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

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

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

Haimasyöpä (erlotinibi yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa PA.3-tutkimuksessa)

Erlotinibin ja gemsitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin paikallisesti levinneen, leikattavaksi soveltumattoman tai metastasoituneen haimasyövän ensivaiheen hoitona satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko erlotinibia tai plaseboa kerran vuorokaudessa jatkuvan hoito-ohjelman mukaan sekä

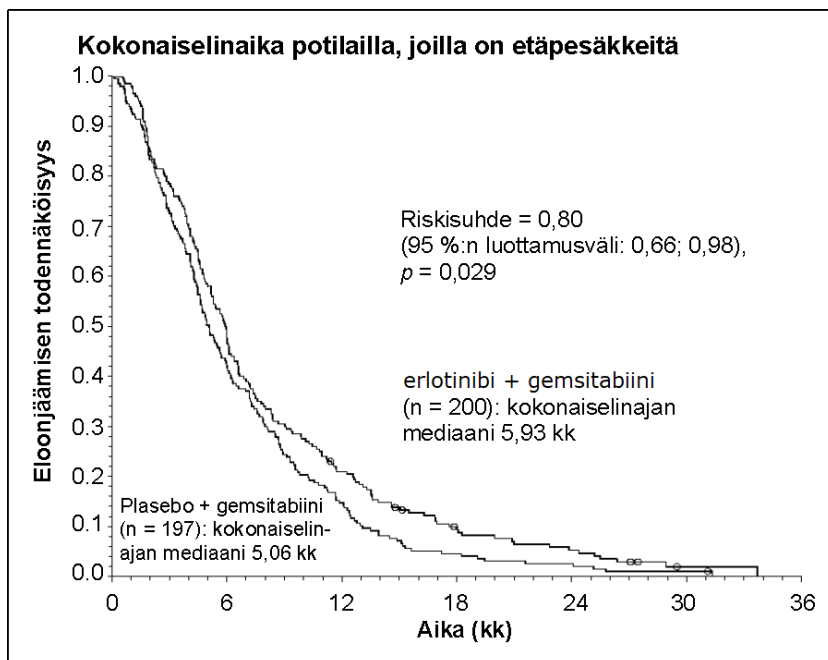
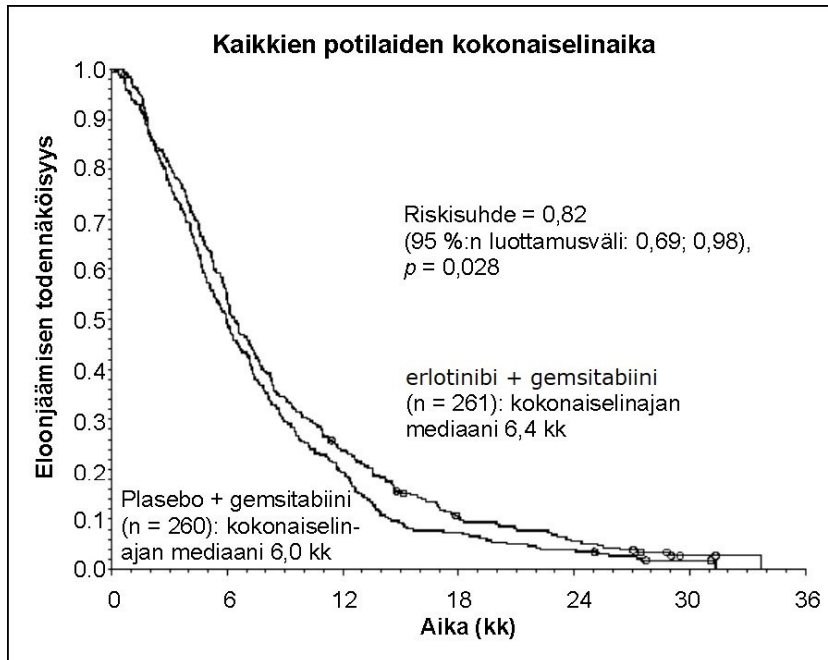
gemsitabiinia laskimoon [1000 mg/m², 1. hoitajakso – 8 viikkoa: 1., 8., 15., 22., 29., 36. ja 43. päivänä; 2. hoitajakso ja sitä seuraavat jaksot – 4 viikkoa: 1., 8. ja 15. päivänä (hyväksytyt annokset ja hoito-ohjelma haimasyövässä, ks. gemsitabiinin valmisteyhteenveto)]. Erlotinibi tai plasebo otettiin suun kautta kerran vuorokaudessa taudin etenemiseen tai sietämättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti. Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli elinaika.

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

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

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

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



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

Post-hoc-analyysissä erlotinibia saaneilla potilailla, joille kehittyi ihottuma, kokonaiselinajan mediaani oli pidempi verrattuna potilaisiin, joille ei kehittynyt ihottumaa (kokonaiselinajan mediaani 7,2 kk vs 5 kk; riskisuhde 0,61).

Erlotinibia saavista potilaista 90 %:lle kehittyi ihottuma ensimmäisten 44 päivän aikana. Aika

(mediaani) ihottuman ilmaantumiseksi oli 10 päivää.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset erlotinibin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä ja haimasyövässä (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 l. Aine jakautuu myös ihmisen kasvainkudokseen. Erlotinibin pitoisuus kasvainkudoksessa oli keskimäärin 1185 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-entsyymien välityksellä suolistossa, CYP1A1:n välityksellä keuhkoissa ja CYP1B1:n välityksellä kasvainkudoksessa, vaikuttaa mahdollisesti myös erlotinibin metaboliiseen puhdistumaan.

Kolme päämetaboliareittiä on tunnistettu: 1) toisen tai molempien sivuketjujen O-demetylaatio ja sitä seuraava hapettuminen karboksyylihapoksi, 2) asetyleeniosan hapettuminen ja sitä seuraava hydrolyysi aryylikarboksyylihapoksi ja 3) fenyyliaasetyleeniosan aromaattinen hydroksylaatio. Eiklinisissä *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 metaboliitteina ulosteeseen (> 90 %), ja munuaisten kautta eliminoituu vain pieni osa (noin 9 %) oraaliseen 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 puoliintumisaika mediaani 36,2 tuntia. Siten vakaan tason pitoisuus plasmassa saavutetaan todennäköisesti noin 7–8 vuorokaudessa.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu merkittävää yhteyttä ennustetun

näennäisen puhdistuman ja potilaan iän, painon, sukupuolen tai etnisen taustan välillä. Potilaaseen liittyviä tekijöitä, jotka korreloivat erlotinibin farmakokinetiikkaan, olivat seerumin kokonaisbilirubiini, AAG ja tämänhetkinen tupakointi. Seerumin kohonneisiin kokonaisbilirubiini- ja AAG-pitoisuuksiin liittyi hidastunut erlotinibin puhdistuma. Näiden erojen kliininen merkitys on epäselvä. Tupakoitsijoilla erlotinibin puhdistuma oli sen sijaan nopeutunut. Tämä havainto vahvistettiin tupakoimattomilla ja tupakoivilla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 150 mg:n kerta-annos erlotinibia suun kautta. C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 1056 ng/ml tupakoimattomilla ja 689 ng/ml tupakoitsijoilla; tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien keskiarvojen suhde oli 65,2 % (95 %:n luottamusväli: 44,3–95,9; $p = 0,031$). AUC_{0-t} -arvon geometrinen keskiarvo oli 18726 ng•h/ml tupakoimattomilla ja 6718 ng•h/ml tupakoitsijoilla; keskiarvojen suhde oli 35,9 % (95 %:n luottamusväli: 23,7–54,3; $p < 0,0001$). C_{24h} -arvon geometrinen keskiarvo oli 288 ng/ml tupakoimattomilla ja 34,8 ng/ml tupakoitsijoilla; keskiarvojen suhde oli 12,1 % (95 %:n luottamusväli: 4,82–30,2; $p = 0,0001$).

Faasin III NSCLC pivotaalitutkimuksessa tupakoitsijoilla erlotinibin alhaisin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa oli 0,65 µg/ml ($n = 16$), joka oli noin 2 kertaa alhaisempi kuin tupakoinnin lopettaneilla tai potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (1,28 µg/ml, $n = 108$). Tämä vaikutus oli seurausta erlotinibin näennäisen plasmapuhdistuman 24 %:n noususta. Faasin I annosvastetutkimuksessa tupakoivien NSCLC-potilaiden farmakokineettiset analyysit tehtiin vakaassa tilassa. Analyysit osoittivat, että erlotinibialtistuma kasvoi suhteessa annokseen, kun erlotinibin annosta nostettiin 150 mg:sta korkeimpaan siedettyyn 300 mg:n annokseen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa oli tupakoitsijoilla 1,22 µg/ml ($n = 17$) 300 mg:n annoksella. Ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1.

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

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella opioidi näytti suurentavan altistusta noin 11 %.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Erlotinibi poistuu pääasiassa maksan kautta. Kiinteitä kasvaimia ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh pistemäärä 7–9), erlotinibin AUC_{0-t} -arvon geometrinen keskiarvo oli 27000 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 29300 ng•h/ml ja 1090 ng/ml. Vaikka C_{max} -arvo oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eroa ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta erlotinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä seerumin

kohonneisiin kokonaisbilirubiinipitoisuuksiin liittyi hitaampi erlotinibin puhdistuma.

Iäkkäät potilaat

Ei ole tutkittu erikseen iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Ei ole tutkittu erikseen pediatriisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisen annostelun vaikutukset, joita havaittiin vähintään yhdellä eläinlajilla tai yhdessä tutkimuksessa, kohdistuivat sarveiskalvoon (atrofia, haavaumat), ihoon (karvatuppjen 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. Lisäntymistoimintoihin kohdistuvaa toksisuutta selvittelevissä tutkimuksissa rotilla 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 merkittävällä altistustasolla.

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

Rotilla havaittiin lievä fototoksinen ihoreaktio UV-säteilyaltistuksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Natriumlauryylisulfaatti

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalsiumsilikaatti (E522)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2022

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

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Erlotinib Krka 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg erlotinib (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 15,72 mg laktos.

Erlotinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg erlotinib (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,89 mg laktos.

Erlotinib Krka 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg erlotinib (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 94,34 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Erlotinib Krka 25 mg filmdragerade tabletter

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

Erlotinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter

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

Erlotinib Krka 150 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

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

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

Pankreascancer

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

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

Ingen överlevnadsfördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Patienter med icke-småcellig lungcancer

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

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

Patienter med pankreascancer

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

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

Erlotinib Krka finns tillgängligt i styrkorna 25 mg, 100 mg och 150 mg.

Samtidig användning av substrat och modulatorer för CYP3A4 kan kräva dosjustering (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

Rökare

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Bedömning av EGFR-mutationsstatus

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

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

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

Rökare

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

Interstitiell lungsjukdom

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

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

Diarré, dehydrering, elektrolytrubbningar och njursvikt

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

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

Hepatotoxicitet

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

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

Gastrointestinal perforation

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

Bullösa och exfoliativa hudsjukdomar

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

Ögonsjukdomar

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

Andra former av interaktioner

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

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

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Erlotinib och andra CYP-substrat

Erlotinib är en potent hämmare av CYP1A1, och en måttlig hämmare av CYP3A4 och CYP2C8, samt en stark hämmare av glukuronidering med UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiska betydelsen av den starka CYP1A1-hämningen är inte känd då CYP1A1 uttrycks i mycket begränsad omfattning i human vävnad.

När erlotinib gavs tillsammans med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP1A2, ökade erlotinibs exponering [AUC] signifikant med 39 %, medan det inte var någon statistiskt signifikant förändring av C_{max} . På liknande sätt ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten med 60 % och C_{max} med 48 %. Den kliniska betydelsen av denna ökning har inte fastställts. Försiktighet bör 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 förändrade inte clearance av de prototypa CYP3A4-substraten midazolam och erytromycin, men verkade minska den orala biotillgängligheten av midazolam med upp till 24 %. En annan klinisk studie visade att erlotinib inte påverkade farmakokinetiken av CYP3A4/2C8-substratet paklitaxel vid samtidig administrering. Betydelsefulla interaktioner med avseende på clearance av andra CYP3A4-substrat är därför inte troliga.

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

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

Potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten minskar metabolismen av erlotinib och ökar erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av erlotinib och ketokonazol (200 mg peroralt två gånger dagligen i 5 dagar), en potent CYP3A4-hämmare, i en ökning av erlotinibs exponering (86 % av AUC och 69 % av C_{max}). Försiktighet ska därför 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 metabolismen av erlotinib och minskar signifikant erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie medförde samtidig administrering av erlotinib och rifampicin (600 mg peroralt en gång dagligen i 7 dagar), en potent inducerare av CYP3A4, en minskning av medianvärdet för erlotinibs AUC med 69 %. Samtidig administrering av rifampicin med erlotinib i en singeldos om 450 mg resulterade i en medelxponering av erlotinib (AUC) på 57,5 % av den som fås efter en oral singeldos om 150 mg erlotinib utan rifampicin. Samtidig behandling av erlotinib med inducerare av CYP3A4 bör därför undvikas. För patienter som behöver samtidig behandling med erlotinib och en potent inducerare av CYP3A4, såsom rifampicin, bör en dosökning till 300 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning (som inkluderar njur- och leverfunktion samt serumelektrolyter). Om denna dosering tolereras väl under mer än 2 veckor kan en ytterligare dosökning till 450 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning. Minskad exponering kan också uppträda med andra inducerare t.ex. fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesört (*hypericum perforatum*). Försiktighet ska 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. Patienter som behandlas med kumarinderiverade antikoagulantia ska regelbundet kontrolleras avseende några förändringar i protrombintid eller INR.

Erlotinib och statiner

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

Erlotinib och rökare

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

Erlotinib och P-glykoproteinhämmare

Erlotinib är ett substrat för P-glykoprotein, som är en transportör av aktiv substans. Samtidig administrering av hämmare av P-glykoprotein, t.ex. ciklosporin och verapamil, kan leda till förändrad distribution och/eller förändrad elimination av erlotinib. Effekterna av denna interaktion på t.ex. CNS toxicitet har inte fastställts. Försiktighet bör 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 med 300 mg ranitidin, en H₂-receptorantagonist, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 54 %. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av erlotinib vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När erlotinib

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

Erlotinib och gemcitabin

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

Erlotinib och karboplatin/paklitaxel

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

Erlotinib och capecitabin

Capecitabin kan öka koncentrationerna av erlotinib. När erlotinib gavs i kombination med capecitabin 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. 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. Inga studier har genomförts för att bedöma erlotinibs inverkan på mjölkproduktionen eller om det utsöndras i bröstmjolk. Eftersom den potentiella risken för skada på det ammande barnet är okänd ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Erlotinib Krka och i minst 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Säkerhetsutvärderingen av erlotinib baseras på data från fler än 1500 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.

Incidensen av biverkningar som rapporterats från kliniska prövningar med erlotinib ensamt eller i kombination med kemoterapi sammanfattas enligt National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) gradering i tabell 1. De listade biverkningarna är de som rapporterats hos minst 10 % (i erlotinibgruppen) av patienterna och förekom oftare (≥ 3 %) hos patienter behandlade med erlotinib än i jämförelsegruppen. Övriga biverkningar inklusive de från andra studier sammanfattas i tabell 2.

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 1) och andra biverkningar (tabell 2) är listade enligt MedDRA organsystem. Motsvarande frekvenskategorier för varje biverkning är baserad på följande konvention: mycket vanliga (≥ 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Icke-småcellig lungcancer (erlotinib administrerad som monoterapi)

Första linjens behandling av patienter med EGFR-mutationer

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

Den vanligaste biverkningen som sågs hos patienter som behandlats med erlotinib i studie ML20650 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 erlotinibbehandlingen avbröts hos 1 % av patienterna. Dosjusteringar (uppehåll eller minskad dos) på grund av hudutslag och diarré krävdes hos 11 % respektive 7 % av patienterna.

Underhållsbehandling

I två andra dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade fas III-studier, BO18192 (SATURN) och BO25460 (IUNO), gavs erlotinib som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi. I dessa studier ingick totalt 1532 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 (BO18192: alla grader 49,2 %, grad 3: 6,0 %; BO25460: alla grader 39,4 %, grad 3: 5,0 %) och diarré (BO18192: alla grader 20,3 %, grad 3: 1,8 %; BO25460: alla grader 24,2

%, grad 3: 2,5 %). 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.

Andra och senare linjens behandling

I en randomiserad dubbelblind studie (BR.21; erlotinib gavs som andra linjens behandling), var hudutslag (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 erlotinibbehandlade patienter och vardera biverkning 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.

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.

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos ≥ 10 % av patienterna i studierna BR.21 (behandlade med erlotinib) och PA.3 (behandlade med erlotinib plus gemcitabin) och biverkningar som förekom mer frekvent (≥ 3 %) än placebo i studierna BR.21 (behandlade med erlotinib) och PA.3 (behandlade med erlotinib plus gemcitabin)

Gradering enligt NCI-CTC	erlotinib (BR.21) n = 485			erlotinib (PA.3) n = 259			Frekvenskategorier med högst incidens
	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4	
MedDRA föredragen beteckning	%	%	%	%	%	%	
<i>Infektioner och infestationer</i>							
Infektion*	24	4	0	31	3	< 1	mycket vanliga
<i>Metabolism och nutrition</i>							
Anorexi	52	8	1	-	-	-	mycket vanliga
Viktnedgång	-	-	-	39	2	0	mycket vanliga
<i>Ögon</i>							
Keratokonjunktivit	12	0	0	-	-	-	mycket vanliga
Konjunktivit	12	< 1	0	-	-	-	mycket vanliga
<i>Psykiska störningar</i>							
Depression	-	-	-	19	2	0	mycket vanliga

	erlotinib (BR.21) n = 485			erlotinib (PA.3) n = 259			Frekvens- kategori med högst incidens
Gradering enligt NCI-CTC	Alla grader	3	4	Alla grader	3	4	
MedDRA föredragen beteckning	%	%	%	%	%	%	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>							
Neuropati	-	-	-	13	1	< 1	mycket vanliga
Huvudvärk	-	-	-	15	< 1	0	mycket vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>							
Dyspné	41	17	11	-	-	-	mycket vanliga
Hosta	33	4	0	16	0	0	mycket vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>							
Diarré**	54	6	< 1	48	5	< 1	mycket vanliga
Illamående	33	3	0	-	-	-	mycket vanliga
Kräkning	23	2	< 1	-	-	-	mycket vanliga
Stomatit	17	< 1	0	22	< 1	0	mycket vanliga
Buksmärta	11	2	< 1	-	-	-	mycket vanliga
Dyspepsi	-	-	-	17	< 1	0	mycket vanliga
Flatulens	-	-	-	13	0	0	mycket vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>							
Hudutslag***	75	8	< 1	69	5	0	mycket vanliga
Klåda	13	< 1	0	-	-	-	mycket vanliga
Torr hud	12	0	0	-	-	-	mycket vanliga
Alopeci	-	-	-	14	0	0	mycket vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>							
Trötthet	52	14	4	73	14	2	mycket vanliga
Feber	-	-	-	36	3	0	mycket vanliga
Frossbrytning	-	-	-	12	0	0	mycket vanliga

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

** Kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt.

*** Hudutslag inkluderade dermatitis acneiforme.

- motsvarar procentuell andel under tröskeln.

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar per frekvenskategori:

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10000 till < 1/1000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekven
Ögon		- Keratit - Konjunk- tivit ¹	- Förändringar av ögon-fransar ²		- Sår på hornhinnan - Perforationer av hornhinnan - Uveit	

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		- Epistaxis	- Interstitiell lungsjukdom (ILS) ³			
Magtarmkanalen	- Diarré ⁷	- Gastrointestinal blödning ^{4,7}	- Gastrointestinala perforationer ⁷	- Pneumotosis intestinalis		
Lever och gallvägar	- Onormalt leverfunktionstest ⁵			- Leversvikt ⁶ - Hepatit		- Akut hepatit
Hud och subkutan vävnad	- Hudutslag	- Alopeci - Torr hud ¹ - Paronyki - Follikulit - Akne/ Akneliknande dermatit - Hudsprickor (hudfissurer)	- Hirsutism - Förändringar av ögonbryn - Sköra och lösa naglar - Milda hudreaktioner som hyperpigmentering	- Handfotsyndromet (palmarplantar erytrodysestesi)	- Stevens-Johnson syndrom /toxiskt epidermal nekrolys ⁷	
Njurar och urinvägar		- Njurinsufficiens ¹	- Nefrit ¹ - Proteinuri ¹			

¹ I klinisk studie PA.3.

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

³ Inklusiva 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 Inklusiva 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 Inklusiva dödsfall. Riskfaktorer kan inkludera leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

⁷ Inklusiva dödsfall (se avsnitt 4.4).

⁸ Kan inte beräknas från tillgängliga data.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Enstaka orala doser av erlotinib upp till 1000 mg hos friska försökspersoner, och upp till 1600 mg hos cancerpatienter, har tolererats. Upprepad dosering två gånger dagligen med 200 mg hos friska

försökspersoner tolererades dåligt efter bara några få dagars dosering. Baserat på data från dessa studier, kan allvarliga biverkningar såsom diarré, hudutslag och möjligen ökad aktivitet av levertransaminaser uppträda vid doser över den rekommenderade dosen.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

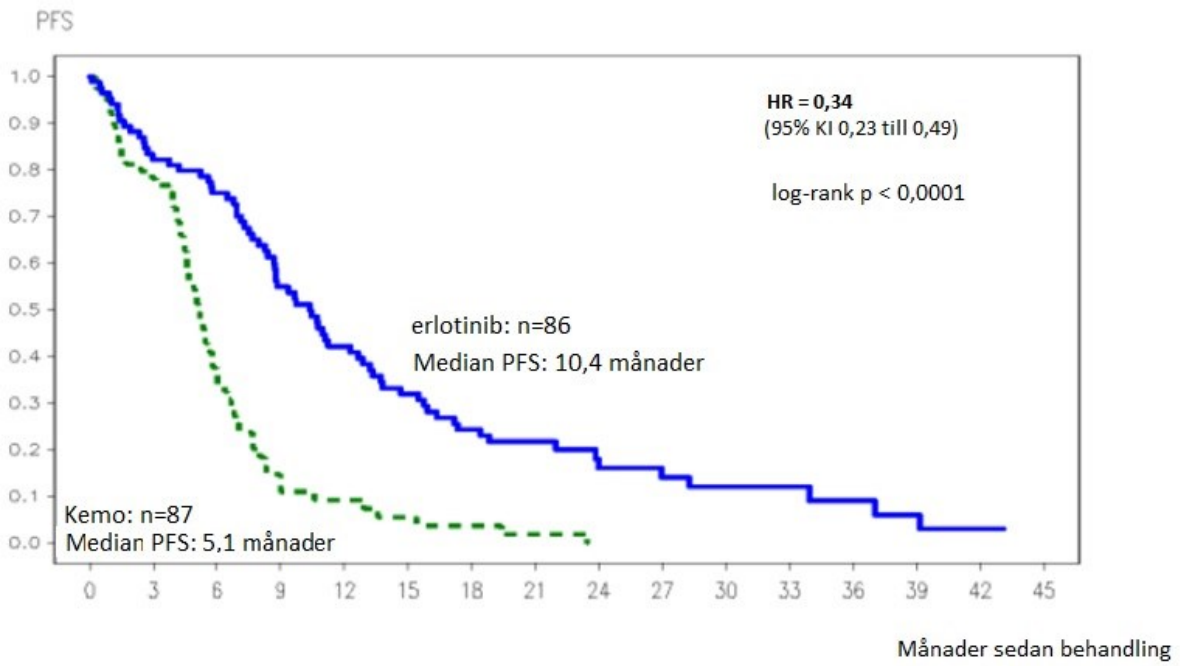
Klinisk effekt

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

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

Den primära effektvariabeln var prövarbedömd PFS. Effekresultaten sammanfattas i tabell 3.

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



n i riskzonen	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
KEMOTERAPI	87	52	21	8	5	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ERLOTINIB	86	69	62	43	33	25	19	14	8	7	6	4	3	2	1	0

Randomiserad behandling - - - - - KEMOTERAPI ————— ERLOTINIB

Tabell 3: 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 komorbiditeter i lever eller njure inkluderades inte i studien.

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

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

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

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

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

Behandling av NSCLC efter svikt på minst en tidigare kemoterapiregim (erlotinib administrerat som monoterapi)

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

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

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

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

diagnos (HR = 0,65, 95 % KI 0,5-0,8). Patienter som aldrig hade rökt hade en avsevärt större fördel av erlotinib (HR för överlevnad = 0,42, 95 % KI 0,28-0,64) jämfört med nuvarande eller tidigare rökare (HR = 0,87, 95 % KI 0,71-1,05).

Hos de 45 % av patienterna vars EGFR-uttryck var känt var hazard ratio 0,68 (95 % KI 0,49-0,94) för patienter med EGFR-positiva tumörer och 0,93 (95 % KI 0,63-1,36) för patienter med EGFR-negativa tumörer (bestämt med en standardiserad immunhistokemisk metod [EGFR pharmDx] som definierade EGFR-negativitet som färgning av mindre än 10 % av tumörcellerna). Hos de återstående 55 % av patienterna med okänt EGFR-uttryck var hazard ratio 0,77 (95 % KI 0,61-0,98).

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

Objektiv responsfrekvens med RECIST var 8,9 % (95 % KI, 6,4 till 12,0) i erlotinibgruppen. De första 330 patienterna utvärderades centralt (responsfrekvens 6,2 %); 401 patienter utvärderades av prövaren (responsfrekvens 11,2 %).

Medianvärdet för responsduration var 34,3 veckor, och varierade mellan 9,7 till 57,6+ veckor. Andelen patienter som upplevde komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom var 44,0 % för erlotinibgruppen respektive 27,5 % för placebogruppen (p = 0,004).

En överlevnadsfördel av erlotinib observerades också hos patienter som inte fick något objektivt tumorsvar (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.

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

Alla sekundära effektmått överensstämde med det primära effektmåttet och ingen skillnad i överlevnad upptäcktes mellan patienter som behandlats med erlotinib 300 mg och 150 mg dagligen (HR 1,03, 95 % KI 0,80 till 1,32). Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib. Baserat på data från CURRENTS-studien sågs inga bevis på någon fördel med en högre erlotinibdos än 300 mg när det jämfördes med den rekommenderade dosen på 150 mg hos aktiva rökare

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

Pankreascancer (erlotinib administrerad tillsammans med gemcitabin i studie PA.3)

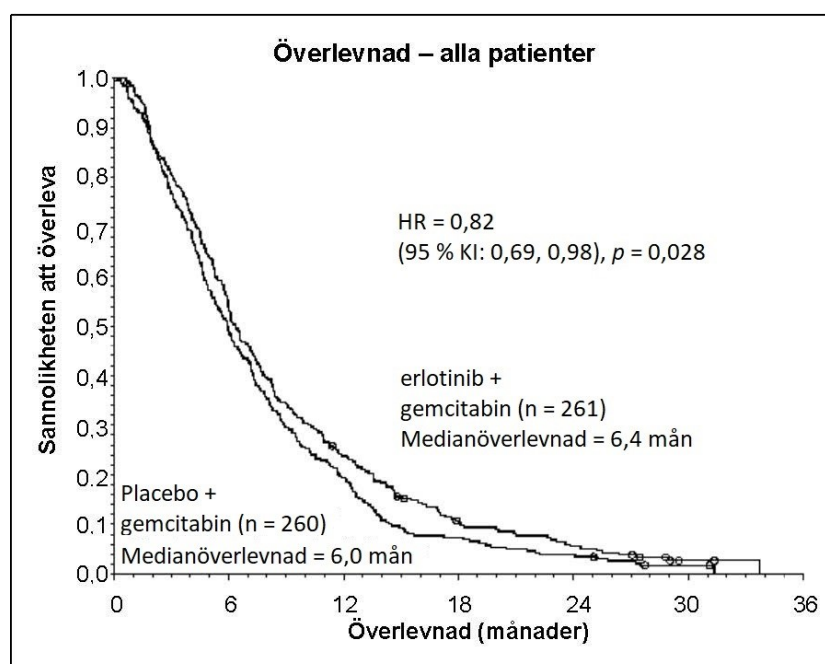
Effekt och säkerhet av erlotinib i kombination med gemcitabin som första linjens behandling utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med lokalt avancerad, icke-resecerbar eller metastaserad pankreascancer. Patienter randomiserades till erlotinib eller placebo en gång dagligen enligt ett kontinuerligt schema plus gemcitabin intravenöst (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.

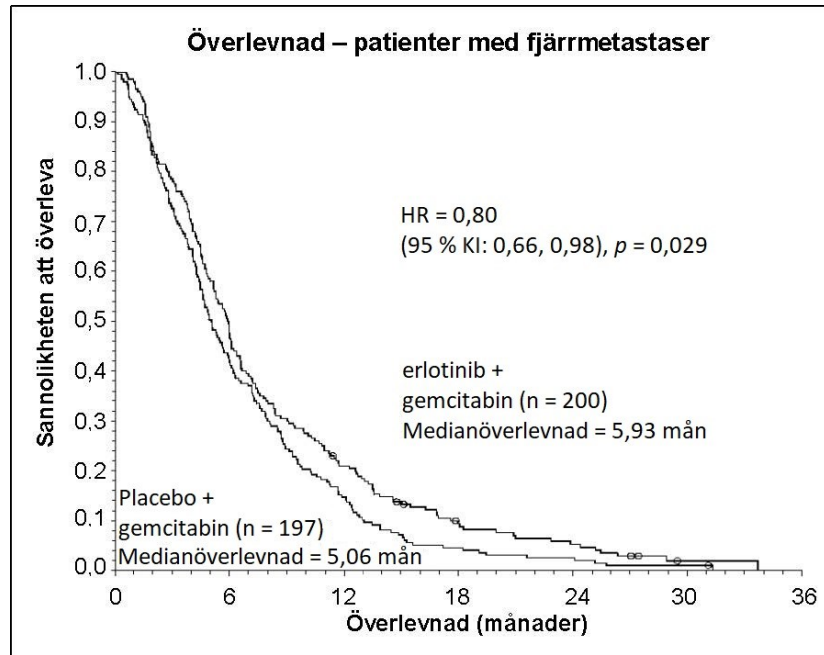
Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg erlotinib plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

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

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

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





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

I en "post-hoc"-analys hade patienter på erlotinib som utvecklade hudutslag en längre överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade hudutslag (medelöverlevnad 7,2 månader jämfört med 5 månader, HR: 0,61).

90 % av patienterna som behandlades med erlotinib utvecklade hudutslag inom de första 44 dagarna. Mediantid för utveckling av hudutslag var 10 dagar.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Medelvärde 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 1185 ng/g av vävnaden. Detta motsvarar ett totalt genomsnitt på 63 % (intervall 5-161 %) av observerade maximala plasmakoncentrationer vid steady-state. De primära aktiva metaboliterna fanns i tumör med

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Farmakokinetik för särskilda patientgrupper

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan skenbart clearance och patientens ålder, kroppsvikt, kön eller etnicitet. Patientfaktorer som korrelerade med erlotinibs farmakokinetik var totalt serumbilirubin, AAG och rökning. Förhöjda serumkoncentrationer av totalt bilirubin och AAG förknippades med ett reducerat clearance av erlotinib. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är oklar. Rökare hade dock ett förhöjt clearance av erlotinib. Detta bekräftades i en farmakokinetisk studie där friska försökspersoner som var icke rökare respektive cigarettökare 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 18726 ng•h/ml för icke-rökarna och 6718 ng•h/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 35,9 % (95 % KI: 23,7 till 54,3, $p < 0,0001$). Det geometriska medelvärdet för C_{24tim} var 288 ng/ml för icke-rökarna och 34,8 ng/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 12,1 % (95 % KI: 4,82 till 30,2, $p=0,0001$).

I den pivotala fas III-studien på icke-småcellig lungcancer uppnådde nuvarande rökare ett dalvärde i plasmakoncentration vid steady state på 0,65 µg/ml ($n=16$) vilket var ungefär hälften så mycket som hos tidigare rökare eller patienter som aldrig rökt (1,28 µg/ml, $n=108$). Denna effekt åtföljdes av en 24 %-ig ökning av skenbar plasmaclearance för erlotinib. I en dos-eskaleringsstudie i fas I hos nuvarande rökande patienter med icke-småcellig lungcancer, visade farmakokinetiska analyser en ökning av erlotinibexponeringen vid steady state som var proportionell mot given dos av erlotinib från 150 mg till den maximalt tolererade dosen 300 mg. Dalvärdet i plasmakoncentration vid steady state var 1,22 µg/ml ($n=17$) vid dosen 300 mg hos nuvarande rökare i denna studie. Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1.

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Erlotinib elimineras till största delen via levern. Hos patienter med solida tumörer och med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriska medelvärdet för erlotinib AUC_{0-t} och C_{max} 27000 ng•h/ml respektive 805 ng/ml jämfört med 29300 ng•h/ml respektive 1090 ng/ml hos patienter med adekvat leverfunktion inklusive patienter med primär levercancer eller levermetastaser. Även om C_{max} var statistiskt signifikant lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion anses denna skillnad inte kliniskt relevant. Det finns inga tillgängliga data på hur gravt nedsatt leverfunktion påverkar erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetisk analys förknippades förhöjda nivåer av totalt serumbilirubin med ett långsammare clearance av erlotinib.

Äldre population

Det finns inga särskilda studier på äldre patienter.

Pediatrik population

Det finns inga särskilda studier på pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i blisterförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.3.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.11.2022

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