

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Erlotinib Vipharm 25 mg  
Erlotinib Vipharm 100 mg  
Erlotinib Vipharm 150 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Erlotinib Vipharm 25 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbiu chloridu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 17,7 mg monohydrátu laktózy. Každá filmom obalená tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg).

Erlotinib Vipharm 100 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbiu chloridu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 70,7 mg monohydrátu laktózy. Každá filmom obalená tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg).

Erlotinib Vipharm 150 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbiu chloridu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 106 mg monohydrátu laktózy. Každá filmom obalená tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Erlotinib Vipharm 25 mg filmom obalené tablety: biele, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazenými označeniami „E9OB“ na jednej strane a „25“ na druhej strane, s priemerom približne 6 mm.

Erlotinib Vipharm 100 mg filmom obalené tablety: biele, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou na oboch stranách, na jednej strane s vyrazenými označeniami „E9OB“ nad deliacou ryhou a „100“ pod deliacou ryhou, s priemerom približne 10 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Erlotinib Vipharm 150 mg filmom obalené tablety: biele, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazenými označeniami „E9OB“ na jednej strane a „150“ na druhej strane, s priemerom približne 10,4 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

### Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

Erlotinib Vipfarm je indikovaný v prvej línii liečby pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR.

Erlotinib Vipfarm je tiež indikovaný na prechod na udržiavaciu liečbu u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR a stabilizáciu ochorenia po chemoterapii prvej línie.

Erlotinib Vipfarm je tiež indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní aspoň jedného predchádzajúceho režimu chemoterapie. U pacientov s nádormi bez aktivujúcich mutácií EGFR je Erlotinib Vipfarm indikovaný v prípade, keď iné možnosti liečby nie sú považované za vhodné.

Pri predpisovaní Erlotinibu Vipfarm sa majú vziať do úvahy faktory spojené s predĺžením prežívania.

U pacientov s nádormi s imunohistochemickou (IHC) negativitou receptora pre epidermálny rastový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) sa nepreukázal prínos liečby z hľadiska prežívania ani iné klinicky významné účinky liečby (pozri časť 5.1).

### Karcinóm pankreasu

Erlotinib Vipfarm v kombinácii s gemcitabínom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu.

Pri predpisovaní Erlotinibu Vipfarm sa majú vziať do úvahy faktory spojené s predĺžením prežívania (pozri časti 4.2 a 5.1).

U pacientov s lokálne pokročilým ochorením sa nepreukázal prínos z hľadiska prežívania.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Erlotinibom Vipfarm má viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby.

### Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc

V súlade so schválenými indikáciami sa má vykonať vyšetrenie pre prítomnosť mutácie EGFR (pozri časť 4.1).

Odporúčaná denná dávka Erlotinibu Vipfarm je 150 mg, ktorá sa užíva aspoň jednu hodinu pred alebo dve hodiny po požití jedla.

### Pacienti s karcinómom pankreasu

Odporúčaná denná dávka Erlotinibu Vipfarm je 100 mg, ktorá sa užíva aspoň jednu hodinu pred alebo dve hodiny po požití jedla a podáva sa v kombinácii s gemcitabínom (dávkovanie gemcitabínu v indikácii karcinómu pankreasu si pozrite v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku).

U pacientov, u ktorých nevznikne vyrážka počas prvých 4 - 8 týždňov liečby, sa má pokračovanie v liečbe Erlotinibom Vipfarm prehodnotiť (pozri časť 5.1).

V prípade potreby úpravy dávky sa má dávka postupne znižovať o 50 mg (pozri časť 4.4).

Erlotinib Vipfarm je dostupný v 25 mg, 100 mg a 150 mg sile.

Pri súbežnom podávaní substrátov a modulátorov CYP3A4 môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.5).

### Porucha funkcie pečene

Erlotinib sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a biliárnou exkréciou. I keď bola expozícia erlotinibu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 - 9 podľa

Childovej-Pughovej klasifikácie) podobná ako u pacientov s adekvátnou funkciou pečene, pri podávaní Erlotinibu Vipfarm pacientom s poruchou funkcie pečene je potrebná obozretnosť. Ak sa vyskytnú závažné nežiaduce reakcie, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Erlotinibom Vipfarm. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN)) sa bezpečnosť a účinnosť erlotinibu neskúmali. Použitie Erlotinibu Vipfarm u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča (pozri časť 5.2).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (koncentrácia kreatinínu v sére > 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozmedzia - ULN) sa bezpečnosť a účinnosť erlotinibu neskúmali. Na základe farmakokinetických údajov sa predpokladá, že u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Použitie Erlotinibu Vipfarm u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu pri schválených indikáciách u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Použitie Erlotinibu Vipfarm u pediatrických pacientov sa neodporúča.

#### Fajčiari

Preukázalo sa, že fajčenie cigariet znižuje expozíciu erlotinibu o 50 - 60 %. Najvyššia tolerovaná dávka Erlotinibu Vipfarm u pacientov s NSCLC, ktorí súčasne fajčili cigarety, bola 300 mg. Dávka 300 mg nevykazovala zlepšenú účinnosť v liečbe druhej línie po zlyhaní chemoterapie v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u pacientov, ktorí naďalej fajčia cigarety. Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu sa vyskytol početný nárast výskytu vyrážky, intersticiálneho ochorenia pľúc a hnačky. Súčasným fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť (pozri časti 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na erlotinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hodnotenie stavu mutácie EGFR

Pri zvažovaní použitia Erlotinibu Vipfarm v prvej línii liečby alebo pri udržiavacej liečbe u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC je dôležité, aby sa stanovil stav mutácie EGFR.

Overený, robustný, spoľahlivý a citlivý test s vopred určeným prahom pozitivity a preukázanou utilitou na stanovenie stavu mutácie EGFR s použitím buď nádorovej DNA získanej zo vzorky tkaniva alebo voľnej cirkulujúcej DNA (cfDNA) získanej zo vzorky krvi (plazmy), sa má vykonávať podľa miestnej lekárskej praxe.

Ak sa vykoná test cfDNA na báze plazmy a výsledok testu na aktivujúce mutácie je negatívny, vykonajte test tkaniva všade, kde je to možné, kvôli možnosti falošne negatívnych výsledkov testu na báze plazmy.

#### Fajčiari

Súčasným fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu sú u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarimi znížené. Rozsah tohto zníženia je pravdepodobne klinicky významný (pozri časti 4.2, 4.5, 5.1 a 5.2).

#### Intersticiálna choroba pľúc

U pacientov, ktorým sa erlotinib podával na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), karcinómu pankreasu alebo iných pokročilých solídnych nádorov, boli menej často hlásené prípady

udalostí podobných intersticiálnej chorobe pľúc (interstitial lung disease, ILD) vrátane smrteľných prípadov. V pivotnej štúdií BR.21 zameranej na NSCLC bol výskyt ILD (0,8 %) v skupine s placebom a v skupine s erlotinibom rovnaký. V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní NSCLC (s výnimkou štúdií fázy I a štúdií s jedným ramenom fázy II z dôvodu nedostatku kontrolných skupín) bol výskyt prípadov podobných ILD u erlotinibu 0,9% v porovnaní s 0,4% u pacientov v štúdií s kontrolnými ramenami.

V štúdií zameranej na karcinóm pankreasu, v ktorej sa erlotinib podával v kombinácii s gemcitabínom, bol výskyt udalostí podobných ILD 2,5 % v skupine s erlotinibom a gemcitabínom v porovnaní s 0,4 % v skupine s placebom a gemcitabínom. Hlásené diagnózy u pacientov, u ktorých bolo podozrenie, že majú udalosti podobné ILD, zahŕňali pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, hypersenzitívnu pneumonitídu, intersticiálnu pneumóniu, intersticiálnu chorobu pľúc, obliterujúcu bronchiolitídu, pľúcnu fibrózu, syndróm akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), alveolitídu a pľúcne infiltráty. Príznaky sa objavili po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch od začiatku liečby erlotinibom. Často boli prítomné faktory sťažujúce posúdenie alebo prispievajúce k vzniku uvedených udalostí, ako napríklad súbežná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, už existujúce ochorenie pľúcneho parenchýmu, metastatické ochorenie pľúc alebo pľúcne infekcie. Vyšší výskyt ILD (približne 5 % s úmrtnosťou 1,5 %) sa pozoruje u pacientov v štúdiách uskutočnených v Japonsku.

U pacientov, u ktorých sa náhle objavia nové a/alebo zhoršujúce sa nevysvetliteľné pľúcne príznaky, ako napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, sa má liečba erlotinibom prerušiť až do stanovenia diagnózy. Pacientov, ktorí sú súbežne liečení erlotinibom a gemcitabínom, je potrebné pozorne sledovať kvôli možnosti vzniku toxicity podobnej ILD. Ak je ILD diagnostikovaná, liečba erlotinibom sa má ukončiť a v prípade potreby začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

#### Hnačka, dehydratácia, elektrolytová nerovnováha a zlyhanie obličiek

Približne u 50 % pacientov liečených erlotinibom sa vyskytla hnačka (vrátane veľmi zriedkavých prípadov so smrteľným následkom) a stredne ťažká alebo ťažká hnačka sa má liečiť napr. loperamidom. V niektorých prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky. V klinických štúdiách bola dávka znižovaná postupne o 50 mg. Postupné znížovanie dávky o 25 mg sa neskúmalo. V prípade ťažkej alebo pretrvávajúcej hnačky, nauzey, anorexie alebo vracania, ktoré sú spojené s dehydratáciou, sa má liečba erlotinibom prerušiť a majú sa urobiť vhodné opatrenia na liečbu dehydratácie (pozri časť 4.8). Vyskytli sa zriedkavé hlásenia prípadov hypokaliémie a zlyhania obličiek (vrátane smrteľných prípadov). Niektoré prípady boli sekundárnym dôsledkom ťažkej dehydratácie spôsobenej hnačkou, vracaním a/alebo anorexiou, zatiaľ čo v iných prípadoch bolo posúdenie sťažené kvôli súbežnej chemoterapii. V závažnejších alebo pretrvávajúcich prípadoch hnačky alebo v prípadoch vedúcich k dehydratácii, hlavne v skupinách pacientov s prítušujúcimi rizikovými faktormi (najmä súbežná chemoterapia a iné lieky, príznaky alebo ochorenia alebo iné predispozície vrátane pokročilého veku), sa má liečba erlotinibom prerušiť a majú sa urobiť vhodné opatrenia na intenzívnu intravenóznou rehydratáciu pacientov. U pacientov s rizikom dehydratácie sa má okrem toho kontrolovať funkcia obličiek a hladiny elektrolytov v sére vrátane draslíka.

#### Hepatotoxicita

Počas užívania erlotinibom boli hlásené závažné prípady poškodenia pečene vyvolaného liekom (DILI, drug induced liver injury) vrátane hepatitídy, akútnej hepatitídy a zlyhania pečene (vrátane smrteľného). Medzi rizikové faktory môžu patriť predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba. Počas liečby erlotinibom sa odporúča pravidelné vyšetrowanie pečeneových testov. Zvýšená frekvencia monitorovania funkcie pečene má byť u pacientov s predtým existujúcou poruchou funkcie pečene alebo obštrukciou žľčových ciest. U pacientov s príznakmi naznačujúcimi poškodenie pečene, sa má vykonať rýchle klinické vyšetrowanie a funkčné pečeneové testy. Pri závažných zmenách pečeneových funkcií sa má podávanie erlotinibu prerušiť (pozri časť 4.8). Neodporúča sa podávať erlotinib pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

#### Perforácia gastrointestinálneho traktu

Pacienti liečení erlotinibom sú vystavení zvýšenému riziku vzniku perforácie gastrointestinálneho traktu, ktorá sa zaznamenala menej často (vrátane niekoľkých prípadov so smrteľným následkom). Pacienti, ktorí sú súbežne liečení antiangiogénnymi liečivami, kortikosteroidmi, NSAID a/alebo chemoterapiou na báze taxánov alebo ktorí majú peptické vrede alebo divertikulózu v anamnéze, sú vystavení zvýšenému riziku. U pacientov, u ktorých vznikne perforácia gastrointestinálneho traktu, sa má liečba erlotinibom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

#### Bulózne a exfoliatívne kožné ochorenia

Hlásené boli bulózne, pľuzgierové a exfoliatívne kožné ochorenia, vrátane veľmi zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktoré boli v niektorých prípadoch smrteľné (pozri časť 4.8). Ak u pacienta vznikne závažné bulózne, pľuzgierové alebo exfoliatívne ochorenie, liečba erlotinibom sa má prerušiť alebo ukončiť. Pacientov s bulóznymi alebo exfoliatívnymi kožnými ochoreniami je potrebné vyšetriť na prítomnosť kožnej infekcie a liečiť v súlade so štandardnými lokálnymi terapeutickými postupmi.

#### Poruchy oka

Pacientov, u ktorých sú prítomné prejavy a príznaky poukazujúce na keratitídu, akými sú akútne vzniknuté alebo zhoršujúce sa: zápal oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť oka a/alebo začervenanie oka, je potrebné ihneď odoslať na vyšetrenie k oftalmológovi. Ak sa diagnóza ulceróznej keratitídy potvrdí, liečba erlotinibom sa má prerušiť alebo ukončiť. Ak je diagnostikovaná keratitída, majú sa starostlivo zväziť prínosy a riziká pokračovania v liečbe. U pacientov, ktorí majú v anamnéze keratitídu, ulceróznú keratitídu alebo závažnú formu syndrómu suchého oka, sa má erlotinib používať s obozretnosťou. Používanie kontaktných šošoviek je tiež rizikovým faktorom vzniku keratitídy a ulcerácie. Počas liečby erlotinibom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady perforácie alebo ulcerácie rohovky (pozri časť 4.8).

#### Liekové interakcie

Silné induktory CYP3A4 môžu znížiť účinnosť erlotinibu, zatiaľ čo silné inhibítory CYP3A4 môžu viesť k jeho zvýšenej toxicite. Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe liečivami týchto typov (pozri časť 4.5).

#### Iné interakcie

Erlotinib sa vyznačuje zníženou rozpustnosťou pri hodnote pH vyššej ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu (GIT), ako napríklad inhibítory protónovej pumpy, antagonisy H<sub>2</sub>-receptorov a antacidá, môžu zmeniť rozpustnosť erlotinibu, a tým aj jeho biologickú dostupnosť. Nie je pravdepodobné, že by zvýšenie dávky erlotinibu pri súbežnom podávaní takýchto liekov kompenzovalo pokles expozície. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu erlotinibu v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Vplyv súbežného podávania erlotinibu s antagonistami H<sub>2</sub>-receptorov a s antacidami nie je známy; je však pravdepodobné zníženie biologickej dostupnosti. Preto je potrebné vyhnúť sa podávaniu týchto kombinácií (pozri časť 4.5). Ak sa použitie antacid počas liečby erlotinibom považuje za nevyhnutné, majú sa užívať aspoň 4 hodiny pred podaním dennej dávky erlotinibu alebo 2 hodiny po jej podaní.

#### Pomocné látky

Tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Každá filmom obalená tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na tabletu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### Erlotinib a iné substráty CYP

V podmienkach *in vitro* je erlotinib silným inhibítorom CYP1A1 a stredne silným inhibítorom CYP3A4 a CYP2C8, ako aj silným inhibítorom glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1. Fyziologický význam silnej inhibície CYP1A1 nie je známy z dôvodu veľmi obmedzenej expresie CYP1A1 v ľudských tkanivách.

Keď sa erlotinib podával súbežne s ciprofloxacínom, stredne silným inhibítorom CYP1A2, expozícia erlotinibu [AUC] sa významne zvýšila o 39 %, ale nezistila sa žiadna štatisticky významná zmena  $C_{max}$ . Podobne sa zvýšila expozícia aktívnemu metabolitu, a to približne o 60 % v prípade AUC a približne o 48 % v prípade  $C_{max}$ . Klinický význam tohto zvýšenia nebol stanovený. Pri podávaní erlotinibu v kombinácii s ciprofloxacínom alebo silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamínom) je potrebná obozretnosť. Ak sa vyskytnú nežiaduce reakcie súvisiace s erlotinibom, dávka erlotinibu sa môže znížiť.

Predchádzajúca alebo súbežná liečba erlotinibom nezmenila klírens prototypických substrátov CYP3A4, midazolamu a erytromycínu, ale zrejme znížila perorálnu biologickú dostupnosť midazolamu až o 24 %. V ďalšej klinickej štúdii sa preukázalo, že erlotinib neovplyvňuje farmakokinetiku súbežne podávaného substrátu CYP3A4/2C8 paklitaxelu. Významné interakcie na úrovni klírnsu s inými substrátmi CYP3A4 preto nie sú pravdepodobné.

Inhibícia glukuronidácie môže spôsobiť interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT1A1 a ktoré sa vylučujú výhradne touto dráhou. Pacienti s nízkou hladinou expresie UGT1A1 alebo s geneticky podmienenými poruchami glukuronidácie (napr. s Gilbertovou chorobou) môžu mať zvýšené koncentrácie bilirubínu v sére a musia byť liečení s obozretnosťou.

U ľudí sa erlotinib metabolizuje v pečeni prostredníctvom pečeňových cytochrómov, hlavne pomocou CYP3A4 a v menšej miere pomocou CYP1A2. Extrahepatálny metabolizmus sprostredkovaný CYP3A4 v črevách, CYP1A1 v pľúcach a CYP1B1 v nádorovom tkanive tiež môže prispievať k metabolickému klírnsu erlotinibu. Môžu sa vyskytnúť potenciálne interakcie s liečivami, ktoré sú metabolizované pomocou týchto enzýmov alebo ktoré sú inhibítormi alebo induktormi týchto enzýmov.

Silné inhibítory aktivity CYP3A4 znižujú metabolizmus erlotinibu a zvyšujú plazmatické koncentrácie erlotinibu. V klinickej štúdii viedlo súbežné podávanie erlotinibu s ketokonazolom (200 mg perorálne dvakrát denne počas 5 dní), silným inhibítorom CYP3A4, k zvýšeniu expozície erlotinibu (o 86 % v prípade AUC a o 69 % v prípade  $C_{max}$ ). Preto je potrebná obozretnosť, keď sa erlotinib podáva v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. s antitykotikami azolového typu (t. j. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), s inhibítormi proteáz, erytromycínom alebo s klaritromycínom. V prípade potreby sa má dávka erlotinibu znížiť, najmä ak sa zistí toxicita.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšujú metabolizmus erlotinibu a významne znižujú plazmatické koncentrácie erlotinibu. V klinickej štúdii viedlo súbežné podávanie erlotinibu a rifampicínu (600 mg perorálne jedenkrát denne počas 7 dní), silného induktora CYP3A4, k 69 % zníženiu mediánu AUC erlotinibu. Súbežné podanie rifampicínu s jednorazovou 450 mg dávkou erlotinibu viedlo k priemernej expozícii erlotinibu (AUC) zodpovedajúcej 57,5 % hodnoty expozície dosiahnutej po podaní jednorazovej 150 mg dávky erlotinibu bez rifampicínu. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu erlotinibu s induktormi CYP3A4. U pacientov, u ktorých je potrebná súbežná liečba erlotinibom a silným induktorom CYP3A4, akým je rifampicín, sa má zvážiť zvýšenie dávky erlotinibu na 300 mg a počas jej podávania pozorne sledovať bezpečnosť (vrátane funkcie obličiek, funkcie pečene a hladín elektrolytov v sére); ak je táto dávka dobre znášaná viac ako 2 týždne, môže sa zvážiť ďalšie zvýšenie na 450 mg za pozorného sledovania bezpečnosti. K zníženiu expozície erlotinibu môže dôjsť aj pri podávaní iných induktorov, napr. fenytoínu, karbamazepínu, barbiturátov alebo ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Pri podávaní erlotinibu v kombinácii s týmito liečivami je potrebná obozretnosť. Ak je to možné, má sa zvážiť alternatívna liečba bez použitia silného induktora aktivity CYP3A4.

### Erlotinib a kumarínové antikoagulanciá

U pacientov liečených erlotinibom bola hlásená interakcia s kumarínovými antikoagulanciami, vrátane warfarínu, ktorá viedla k zvýšeniu hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalized Ratio, INR) a ku krvácaným príhodám, ktoré boli v niektorých prípadoch smrteľné. Pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá je potrebné pravidelne kontrolovať kvôli zmenám protrombínového času alebo INR.

### Erlotinib a statíny

Podávanie erlotinibu v kombinácii so statínom môže zvýšiť možnosť vzniku myopatie vyvolanej statínmi, vrátane rhabdomyolýzy, ktorá sa pozorovala zriedkavo.

### Erlotinib a fajčiari

Výsledky farmakokinetickej interakčnej štúdie ukázali, že po podaní erlotinibu sa u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi zistilo významné 2,8-násobné zníženie  $AUC_{inf}$ , 1,5-násobné zníženie  $C_{max}$  a 9-násobné zníženie plazmatickej koncentrácie nameranej po 24 hodinách od podania dávky. Preto je potrebné odporučiť pacientom, ktorí stále fajčia, aby prestali fajčiť ešte pred začiatkom liečby erlotinibom, pretože inak budú plazmatické koncentrácie erlotinibu znížené. Na základe údajov zo štúdie CURRENTS neboli pozorované žiadne dôkazy o prínose vyššej dávky erlotinibu 300 mg v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u aktívnych fajčiarov. Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, sa však vyskytol početný nárast výskytu vyrážky, intersticiálneho ochorenia pľúc a hnačky (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

### Erlotinib a inhibítory P-glykoproteínu

Erlotinib je substrátom transportného systému liečiv, P-glykoproteínu. Súbežné podávanie inhibítorov P-gp, napr. cyklosporínu a verapamilu, môže viesť k zmenenej distribúcii a/alebo k zmenenej eliminácii erlotinibu. Dôsledky tejto interakcie, napr. v zmysle toxického pôsobenia na CNS, neboli stanovené. V takýchto prípadoch je potrebná obozretnosť.

### Erlotinib a lieky, ktoré menia pH

Erlotinib sa vyznačuje zníženou rozpustnosťou pri hodnote pH vyššej ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu (GIT), môžu zmeniť rozpustnosť erlotinibu, a tým aj jeho biologickú dostupnosť. Súbežné podanie erlotinibu s omeprazolom, inhibítorom protónovej pumpy (IPP), znížilo expozíciu [AUC] erlotinibu o 46 % a jeho maximálnu koncentráciu [ $C_{max}$ ] o 61 %. Nezistila sa žiadna zmena  $T_{max}$  alebo eliminačného polčasu. Súbežné podanie erlotinibu a 300 mg ranitidínu, antagonistu  $H_2$ -receptorov, znížilo expozíciu [AUC] erlotinibu o 33 % a jeho maximálnu koncentráciu [ $C_{max}$ ] o 54 %. Nie je pravdepodobné, že by zvýšenie dávky erlotinibu pri súbežnom podávaní takýchto látok kompenzovalo pokles expozície. Keď sa však podanie erlotinibu časovo rozvrhlo tak, že sa užíval 2 hodiny pred alebo 10 hodín po ranitidíne podávanom v dávke 150 mg dvakrát denne, expozícia [AUC] erlotinibu sa znížila iba o 15 % a jeho maximálna koncentrácia [ $C_{max}$ ] iba o 17 %. Vplyv antacid na absorpciu erlotinibu sa neskúmal, ale absorpcia môže byť zhoršená a viesť k nižším plazmatickým koncentráciám. Celkovo je možné zhrnúť, že je potrebné vyhnúť sa podávaniu erlotinibu v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Ak sa použitie antacid počas liečby erlotinibom považuje za nevyhnutné, majú sa užívať aspoň 4 hodiny pred podaním dennej dávky erlotinibu alebo 2 hodiny po jej podaní. Ak sa uvažuje o použití ranitidínu, jeho podávanie sa má časovo rozvrhnúť; t. j. erlotinib sa musí užívať aspoň 2 hodiny pred podaním ranitidínu alebo 10 hodín po jeho podaní.

### Erlotinib a gemcitabín

V štúdií fázy Ib sa nezistil významný vplyv gemcitabínu na farmakokinetiku erlotinibu ani významný vplyv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabínu.

### Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentrácie platiny. V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie erlotinibu s karboplatinou a paklitaxelom k zvýšeniu hodnoty celkovej AUC<sub>0-48</sub> platiny o 10,6 %. Hoci bol rozdiel v tejto hodnote štatisticky významný, takéto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné. V klinickej praxi môžu byť prítomné ďalšie faktory vedúce k zvýšenej expozícii karboplatiny, ako napríklad porucha funkcie obličiek. Nezistil sa žiadny významný vplyv karboplatiny alebo paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

#### Erlotinib a kapecitabín

Kapecitabín môže zvýšiť koncentrácie erlotinibu. Keď sa erlotinib podával v kombinácii s kapecitabínom, zistilo sa štatisticky významné zvýšenie AUC erlotinibu a hraničné zvýšenie jeho C<sub>max</sub> v porovnaní s hodnotami zistenými v inej štúdií, v ktorej sa erlotinib podával v monoterapii. Nezistil sa žiadny významný vplyv erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabínu.

#### Erlotinib a inhibítory proteazómu

Vzhľadom na mechanizmus účinku sa predpokladá, že inhibítory proteazómu vrátane bortezomibu môžu mať vplyv na účinok inhibítorov EGFR, vrátane erlotinibu. Možnosť takéhoto vplyvu podporujú obmedzené klinické údaje a predklinické štúdie, ktoré poukazujú na degradáciu EGFR prostredníctvom proteazómu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití erlotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogenitu ani abnormálne pôrody. Nežiaduci vplyv na graviditu však nie je možné vylúčiť, pretože štúdie na potkanoch a králikoch preukázali zvýšenú úmrtnosť embryí/plodov (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť, aby sa vyhli gravidite počas liečby erlotinibom. Počas liečby a aspoň 2 týždne po ukončení liečby sa majú používať účinné spôsoby antikoncepcie. U gravidných žien sa má pokračovať v liečbe, iba ak možný prínos pre matku prevažuje riziko pre plod.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa erlotinib vylučuje do ľudského mlieka. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie vplyvu erlotinibu na produkciu mlieka alebo na jeho prítomnosť v materskom mlieku. Vzhľadom k tomu, že potenciálne škodlivý vplyv na dojčatá nie je známy, má sa matkám odporučiť, aby počas liečby erlotinibom a najmenej 2 týždne po poslednej dávke, nedojčili.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali poškodenie fertility. Nežiaduci vplyv na fertilitu však nie je možné vylúčiť, pretože štúdie na zvieratách preukázali vplyv na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; užívanie erlotinibu sa však nespája so zhoršením mentálnych schopností.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti erlotinibu vychádza z údajov zozbieraných od viac ako 1500 pacientov liečených erlotinibom v monoterapii, minimálne jednou dávkou 150 mg a od viac ako 300 pacientov, ktorí dostávali erlotinib v kombinácii s gemcitabínom, v dávke 100 mg alebo 150 mg.



### Nemalobunkový karcinóm pľúc (erlotinib podávaný v monoterapii)

#### Prvá línia liečby pacientov s EGFR mutáciami

V otvorenej, randomizovanej štúdií III. fázy ML20650 vykonanej u 154 pacientov bola bezpečnosť erlotinibu v prvej línii liečby pacientov s NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR hodnotená u 75 pacientov.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (adverse drug reactions, ADRs) u pacientov liečených erlotinibom v štúdií ML20650 boli vyrážka a hnačka, najčastejšie sa vyskytoval stupeň závažnosti 1/2, bez nutnosti lekárskeho zásahu. Úplné informácie o stupni a výskyte vyrážky a hnačky vo všetkých klinických štúdiách sú dostupné nižšie v časti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

#### Udržiavacia liečba

V ďalších dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III, BO18192 (SATURN) a BO25460 (IUNO), sa erlotinib podával ako udržiavacia liečba po prvolíniovej chemoterapii. Tieto štúdie sa uskutočnili u celkovo 1 532 pacientov s pokročilým, recidivujúcim alebo metastatickým NSCLC po prvolíniovej štandardnej chemoterapii na báze platiny.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených erlotinibom v štúdiách BO18192 a BO25460 boli vyrážka a hnačka.

#### Druhá a ďalšia línia liečby

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií (BR.21; erlotinib sa podával v druhej línii liečby), najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (ADRs) boli vyrážka a hnačka. Väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a nevyžadovala lekársky zásah. Medián času do výskytu vyrážky bol 8 dní a medián času do výskytu hnačky bol 12 dní.

### Karcinóm pankreasu (erlotinib podávaný súbežne s gemcitabínom)

Najčastejšie nežiaduce reakcie zistené v pivotnej štúdií PA.3 u pacientov s karcinómom pankreasu liečených erlotinibom 100 mg a gemcitabínom boli únava, vyrážka a hnačka. Medián času do nástupu vyrážky bol 10 dní a medián času do nástupu hnačky bol 15 dní.

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Výskyt ADRs z klinických skúšaní s erlotinibom a po uvedení lieku na trh, keď sa erlotinib podával samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou je zhrnutý v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúce frekvencie výskytu pre každú nežiaducu reakciu vychádzajú z nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Súhrn nežiaducich reakcií (ADRs) z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh podľa kategórií frekvencií výskytu:

<b>Infekcie a nákazy</b>	
<i>Veľmi časté</i>	infekcia*
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
<i>Veľmi časté</i>	anorexia, pokles telesnej hmotnosti

<b>Psychické poruchy</b>	
<i>Veľmi časté</i>	depresia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Veľmi časté</i>	neuropatia, bolesť hlavy
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Veľmi časté</i>	suchá keratokonjunktivitída
<i>Časté</i>	keratitída, konjunktivitída
<i>Menej časté</i>	zmeny mihalníc*
<i>Veľmi zriedkavé</i>	korneálne perforácie, korneálne ulcerácie, uveitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
<i>Veľmi časté</i>	dyspnoe, kašeľ
<i>Časté</i>	epistaxa
<i>Menej časté</i>	intersticiálna pľúcna choroba*
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
<i>Veľmi časté</i>	hnačka*, nauzea, vracanie, stomatitída, abdominálna bolesť, dyspepsia, plynatosť
<i>Časté</i>	gastrointestinálne krvácanie*
<i>Menej časté</i>	gastrointestinálne perforácie*
<i>Zriedkavé</i>	pneumatóza čriev
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
<i>Veľmi časté</i>	neobvyklé funkčné pečeňové testy*
<i>Zriedkavé</i>	zlyhanie pečene*, hepatitída
<i>Neznáme (z dostupných údajov)</i>	akútna hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
<i>Veľmi časté</i>	vyrážka*, pruritus
<i>Časté</i>	alopécia, suchá koža, paronychia, folikulitída, akné/akneiformná dermatitída, kožné trhliny
<i>Menej časté</i>	hirzutizmus, zmeny obočia, lámavosť a strata nechťov, mierne kožné reakcie ako hyperpigmentácia
<i>Zriedkavé</i>	syndróm palmoplantárnej erytrodysestézie
<i>Veľmi zriedkavé</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza*
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
<i>Časté</i>	renálna insuficiencia
<i>Menej časté</i>	nefritída, proteinúria
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
<i>Veľmi časté</i>	únava, pyrexia, stuhnutosť

\* Ďalšie podrobnosti nájdete nižšie v časti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### Vyrážka

Vyrážka zahŕňa akneiformnú dermatitídu. Vo všeobecnosti sa vyrážka prejavuje ako mierna alebo stredne závažná erytematózna a papulopustulárna vyrážka, ktorá sa môže objaviť alebo zhoršiť na miestach vystavených slnku. Pacientom, ktorí sú vystavení slnku, sa môže odporučiť ochranný odev a/alebo používanie krémov na opaľovanie (napríklad s obsahom minerálov).

##### Hnačka

Hnačka môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu obličiek. Vráťane úmrtí (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2: Súhrn výskytu a stupňa vyrážky a hnačky pozorovaných v každej klinickej štúdií

Štúdia	Indikácia	Vyrážka (%)		Hnačka (%)	
		Stupeň	Prijaté	Stupeň	Prijaté

					opatrenie					opatrenie	
		Akýkoľvek	3	4	Ukonč <sup>1</sup>	Úpr <sup>2</sup>	Akýkoľvek	3	4	Ukonč <sup>1</sup>	Úpr <sup>2</sup>
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Karcinóm pankreasu	-	5		1	2	-	5		1	2

<sup>1</sup> Ukončenie liečby

<sup>2</sup> Úprava dávky

### Infekcia

Môže ísť o závažné infekcie s neutropéniou alebo bez nej, vrátane pneumónie, sepsy a celulitídy.

### Zmeny mihalníc

Zmeny zahŕňajú zarastajúce mihalnice, nadmerný rast a hustnutie mihalníc.

### Intersticiálna pľúcna choroba (interstitial lung disease, ILD)

ILD vrátane úmrtí u pacientov dostávajúcich erlotinib na liečbu NSCLC alebo iných pokročilých solídnych nádorov (pozri časť 4.4). Vyšší výskyt bol pozorovaný u pacientov v Japonsku (pozri časť 4.4).

### Gastrointestinálne (GI) krvácanie

GI krvácanie vrátane úmrtí (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách boli niektoré prípady spojené so súbežným podávaním warfarínu a niektoré so súbežným podávaním NSAID (pozri časť 4.5).

Gastrointestinálne perforácie taktiež zahŕňali úmrtia (pozri časť 4.4).

### Neobvyklé funkčné pečeňové testy

Abnormality vrátane zvýšených hladín aminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu. Prípady boli prevažne mierne až stredne závažné, vyskytovali sa prechodne alebo v súvislosti s metastázami do pečene.

### Zlyhanie pečene

Vrátane úmrtí. Rizikové faktory môžu zahŕňať predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežnú hepatotoxickú liečbu (pozri časť 4.4).

### Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza

Vrátane úmrtí (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Jednorazové perorálne dávky erlotinibu do 1 000 mg podané zdravým osobám a do 1 600 mg podané onkologickým pacientom boli dobre znášané. Opakované podávanie 200 mg dávky dvakrát denne bolo u zdravých osôb zle znášané už po niekoľkých dňoch podávania. Na základe údajov z týchto štúdií sa pri podávaní dávky vyššej ako je odporúčaná dávka môžu vyskytnúť závažné nežiaduce reakcie, akými sú hnačka, vyrážka a pravdepodobne aj zvýšená aktivita pečeňových aminotransferáz.

### Liečba

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má liečba erlotinibom pozastaviť a začať symptomatická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EB02.

#### Mechanizmus účinku

Erlotinib je inhibítor tyrozínkinázy receptora pre epidermálny rastový faktor/receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor typu 1 (EGFR známy aj ako HER1). Erlotinib vykazuje silnú inhibíciu intracelulárnej fosforylácie EGFR. EGFR je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. V predklinických modeloch vedie inhibícia fosfotyrozínu EGFR k zastaveniu vývoja buniek a/alebo k smrti buniek.

Mutácie EGFR môžu viesť ku konštitučnej aktivácii signálnych dráh antiapoptózy a proliferácie. Vysoká účinnosť erlotinibu pri blokovaní signalizácie sprostredkovanej EGFR pri nádoroch s pozitívnou mutáciou EGFR sa prisudzuje pevnému naviazaniu sa erlotinibu do väzbového miesta pre ATP v mutovanej kinázovej doméne EGFR. Dôsledkom blokovania downstreamovej signalizácie je zastavená proliferácia buniek a je indukovaná smrť bunky prostredníctvom vnútornej dráhy apoptózy. V myších modeloch vynútenej expresie aktivujúcich mutácií EGFR sa pozorovala regresia nádoru.

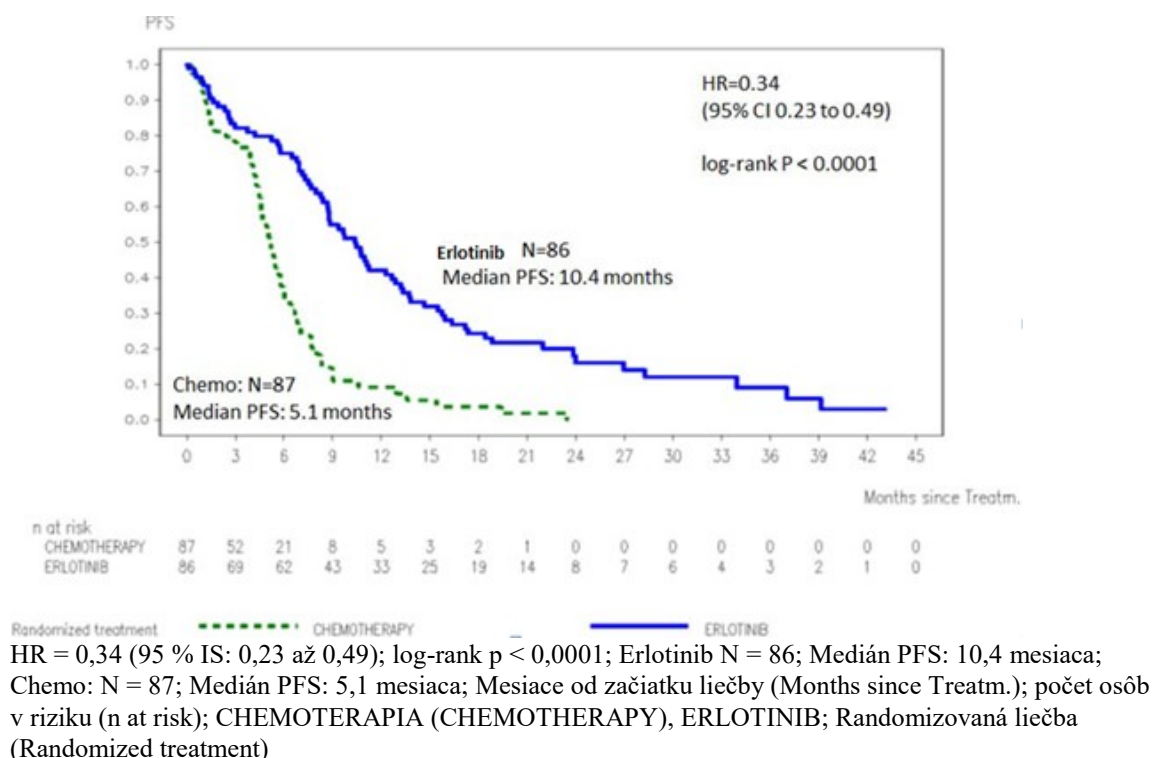
#### Klinická účinnosť

#### Prvá línia liečby nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) u pacientov s aktivujúcimi mutáciami EGFR (erlotinib podávaný v monoterapii)

Účinnosť erlotinibu v prvej línii liečby pacientov s NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR sa preukázala v otvorenom, randomizovanom klinickom skúšaní fázy III (ML20650, EURTAC). Táto štúdia sa uskutočnila u pacientov bielej rasy s metastatickým alebo lokálne pokročilým NSCLC (štádium IIIB a IV), ktorí nepodstúpili žiadnu predchádzajúcu chemoterapiu ani žiadnu systémovú protinádorovú liečbu kvôli svojmu pokročilému ochoreniu a u ktorých boli prítomné mutácie v tyrozínkinázovej doméne EGFR (delécia v exóne 19 alebo mutácia v exóne 21). Pacienti boli randomizovaní 1:1 na podávanie erlotinibu v dávke 150 mg denne alebo na najviac 4 cykly chemoterapie dvojkombináciou na báze platiny.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) hodnotené skúšajúcim lekárom. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka pre PFS hodnotené skúšajúcim lekárom v klinickom skúšaní ML20650 (EURTAC) (uzávierka údajov v apríli 2012)



Tabuľka 3: Výsledky účinnosti erlotinibu v porovnaní s chemoterapiou v klinickom skúšaní ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Chemo- terapia	Pomer rizík (95 % IS)	p-hodnota
Vopred plánovaná priebežná analýza (vykonaná po získaní 35 % údajov potrebných na analýzu celkového prežívania) (n = 153)		n = 77	n = 76		
	Primárny cieľový ukazovateľ: prežívanie bez príznakov progressie ochorenia (PFS, medián v mesiacoch)* Hodnotené skúšajúcim lekárom**	9,4	5,2	0,42 [0,27 - 0,64]	p < 0,0001 p = 0,003
	Nezávislé hodnotenie**	10,4	5,4	0,47 [0,27 - 0,78]	
Uzávierka údajov: august 2010	Výskyt najlepšej celkovej odpovede na liečbu (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Celkové prežívanie (OS) (mesiace)	22,9	18,8	0,80 [0,47 - 1,37]	p = 0,4170
Exploračná analýza (vykonaná po získaní 40 % údajov potrebných na analýzu celkového prežívania) (n = 173)		n = 86	n = 87		
	PFS (medián v mesiacoch), hodnotené skúšajúcim lekárom	9,7	5,2	0,37 [0,27 - 0,54]	p < 0,0001
	Výskyt najlepšej celkovej odpovede na liečbu (CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
OS (mesiace)	19,3	19,5	1,04 [0,65 - 1,68]	p = 0,8702	
Uzávierka údajov: január 2011					

		<b>Erlotinib</b>	<b>Chemo- terapia</b>	<b>Pomer rizík (95 % IS)</b>	<b>p-hodnota</b>
Aktualizovaná analýza (vykonaná po získaní 62 % údajov potrebných na analýzu celkového prežívania) (n = 173)		n = 86	n = 87		
	PFS (medián v mesiacoch)	10,4	5,1	0,34 [0,23 - 0,49]	p < 0,0001
	OS*** (mesiace)	22,9	20,8	0,93 [0,64 - 1,36]	p = 0,7149
Uzávierka údajov: apríl 2012					

CR=kompletná odpoveď (complete response); PR=parciálna odpoveď (partial response)

\* Zistilo sa 58 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti.

\*\* Celková miera zhody medzi hodnotením vykonaným skúšajúcim lekárom a hodnotením vykonaným nezávislou hodnotiacou komisiou (Independent Review Committee, IRC) bola 70 %

\*\*\* Zaznamenal sa vysoký výskyt prekrížení, a to u 82 % pacientov v skupine s chemoterapiou, ktorým bola následne podávaná liečba inhibítorom tyrozínkinázy EGFR, pričom všetkým pacientom s výnimkou dvoch bol následne podávaný erlotinib.

#### Udržiavacia liečba NSCLC po prvolíniovej chemoterapii (erlotinib podávaný v monoterapii)

Účinnosť a bezpečnosť erlotinibu v udržiavacej liečbe NSCLC po prvolíniovej chemoterapii sa skúmali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (BO18192, SATURN). Táto štúdia sa uskutočnila u 889 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch chemoterapie dvojkombináciou na báze platiny. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny buď s erlotinibom v dávke 150 mg, alebo s placebom, podávanými perorálne jedenkrát denne až do progresie ochorenia. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) u všetkých pacientov. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi dvomi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Do štúdie neboli zaradení pacienti s výkonnostným stavom (performance status, PS) podľa ECOG > 1 a s významnými pridruženými ochoreniami pečene alebo obličiek.

V tejto štúdii sa v celkovej populácii preukázal prínos z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo PFS (HR = 0,71, p < 0,0001) a z hľadiska sekundárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo OS (HR = 0,81, p = 0,0088). Vo vopred definovanej exploračnej analýze sa však najväčší prínos zistil u pacientov s aktivujúcimi mutáciami EGFR (n = 49), u ktorých sa preukázal významný prínos z hľadiska PFS (HR = 0,10, 95 % IS, 0,04 až 0,25; p < 0,0001) a z hľadiska celkového prežívania HR = 0,83 (95 % IS, 0,34 až 2,02). 67 % pacientov, ktorí užívali placebo a boli zahrnutí do podskupiny pacientov s pozitívou mutáciou EGFR, následne podstúpilo druhú alebo ďalšiu líniu liečby inhibítormi tyrozínkinázy EGFR.

Štúdia BO25460 (IUNO) sa uskutočnila u 643 pacientov s pokročilým NSCLC, ktorých nádor nemal aktivujúcu mutáciu EGFR (deléciu v exóne 19 alebo mutáciu L858R v exóne 21) a u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po štyroch cykloch chemoterapie na báze platiny.

Cieľom štúdie bolo porovnať celkové prežívanie pri udržiavacej liečbe erlotinibom nasledujúcej po prvolíniovej chemoterapii oproti liečbe erlotinibom podávanej až v čase progresie ochorenia. Primárny cieľový ukazovateľ (OS) sa v štúdii nedosiahol. OS pri udržiavacej liečbe erlotinibom nasledujúcej po prvolíniovej chemoterapii nebolo superiorne oproti erlotinibu podávanému v druhej línii liečby u pacientov, ktorých nádor nemal aktivujúcu mutáciu EGFR (HR = 1,02; 95 % IS, 0,85 až 1,22, p = 0,82). Medzi skupinou s erlotinibom a skupinou s placebom, podávanými na udržiavaciu liečbu, sa nezistil žiadny rozdiel v sekundárnom cieľovom ukazovateľovi, ktorým bolo PFS (HR = 0,94; 95 % IS, 0,80 až 1,11; p = 0,48).

Na základe údajov zo štúdie BO25460 (IUNO) sa použitie erlotinibu neodporúča na udržiavaciu liečbu nasledujúcu po prvolíniovej chemoterapii u pacientov bez aktivujúcej mutácie EGFR.

### Liečba NSCLC po zlyhaní aspoň jedného predchádzajúceho režimu chemoterapie (erlotinib podávaný v monoterapii)

Účinnosť a bezpečnosť erlotinibu v druhej/tretej línii liečby sa stanovili v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (BR.21) u 731 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní aspoň jedného režimu chemoterapie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do skupiny buď s erlotinibom v dávke 150 mg, alebo s placebom, podávanými perorálne jedenkrát denne. Cieľové ukazovatele štúdie zahŕňali celkové prežívanie, prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS), výskyt odpovede na liečbu, trvanie odpovede na liečbu, čas do zhoršenia príznakov súvisiacich s karcinómom pľúc (kašeľ, dyspnoe a bolesť) a bezpečnosť. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie.

Demografické charakteristiky boli medzi dvomi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Približne dve tretiny pacientov tvorili muži a približne jedna tretina pacientov mala východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG rovný 2 a 9 % malo východiskový PS podľa ECOG rovný 3. Deväťdesiattri percent pacientov v skupine s erlotinibom a 92 % pacientov v skupine s placebom podstúpilo predchádzajúci režim obsahujúci platínu a 36 % pacientov v skupine s erlotinibom a 37 % pacientov v skupine s placebom podstúpilo predchádzajúcu liečbu taxánmi.

Upravený pomer rizík (hazard ratio, HR) pre úmrtie v skupine s erlotinibom v porovnaní so skupinou s placebom bol 0,73 (95 % IS, 0,60 až 0,87) ( $p = 0,001$ ). Percento prežívajúcich pacientov počas 12 mesiacov bolo 31,2 % v skupine s erlotinibom a 21,5 % v skupine s placebom. Medián celkového prežívania bol 6,7 mesiaca v skupine s erlotinibom (95 % IS, 5,5 až 7,8 mesiaca) v porovnaní so 4,7 mesiaca v skupine s placebom (95 % IS, 4,1 až 6,3 mesiaca).

Vplyv na celkové prežívanie sa preskúmal naprieč rôznymi podskupinami pacientov. Vplyv erlotinibu na celkové prežívanie bol podobný u pacientov s východiskovým výkonnostným stavom (ECOG) rovným 2 – 3 (HR = 0,77, 95 % IS, 0,6 - 1,0) alebo 0 – 1 (HR = 0,73, 95 % IS, 0,6 - 0,9), u pacientov mužského (HR = 0,76, 95 % IS, 0,6 - 0,9) alebo ženského pohlavia (HR = 0,80, 95 % IS, 0,6 - 1,1), u pacientov vo veku < 65 rokov (HR = 0,75, 95 % IS, 0,6 - 0,9) alebo starších pacientov (HR = 0,79, 95 % IS, 0,6 - 1,0), u pacientov s jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,76, 95 % IS, 0,6 - 1,0) alebo s viac ako jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,75, 95 % IS, 0,6 - 1,0), u pacientov bielej rasy (HR = 0,79, 95 % IS, 0,6 - 1,0) alebo ázijského pôvodu (HR = 0,61, 95 % IS, 0,4 - 1,0), u pacientov s adenokarcinómom (HR = 0,71, 95 % IS, 0,6 - 0,9) alebo so skvamóznym karcinómom (HR = 0,67, 95 % IS, 0,5 - 0,9), ale nie u pacientov s inými histologickými typmi (HR = 1,04, 95 % IS, 0,7 - 1,5), u pacientov s ochorením v štádiu IV v čase stanovenia diagnózy (HR = 0,92, 95 % IS, 0,7 - 1,2) alebo s ochorením v štádiu nižšom ako štádium IV v čase stanovenia diagnózy (HR = 0,65, 95 % IS, 0,5 - 0,8). Pacienti, ktorí nikdy nefajčili, mali oveľa väčší prínos z liečby erlotinibom (HR pre prežívanie = 0,42, 95 % IS, 0,28 - 0,64) v porovnaní s vtedajšími alebo bývalými fajčiarmi (HR = 0,87, 95 % IS, 0,71 - 1,05).

U 45 % pacientov so známym stavom expresie EGFR bol pomer rizík 0,68 (95 % IS, 0,49 - 0,94) u pacientov s nádormi s pozitivitou EGFR a 0,93 (95 % IS, 0,63 - 1,36) u pacientov s nádormi s negativitou EGFR (čo sa stanovilo IHC pomocou súpravy EGFR pharmDx, pričom negativita EGFR bola definovaná ako sfarbenie prítomné u menej ako 10 % nádorových buniek). U zvyšných 55 % pacientov s neznámym stavom expresie EGFR bol pomer rizík 0,77 (95 % IS, 0,61 - 0,98).

Medián PFS bol 9,7 týždňa v skupine s erlotinibom (95 % IS, 8,4 až 12,4 týždňa) v porovnaní s 8,0 týždňami v skupine s placebom (95 % IS, 7,9 až 8,1 týždňa).

Vyskyt objektívnej odpovede na liečbu hodnotený pomocou kritérií RECIST bol v skupine s erlotinibom 8,9 % (95 % IS, 6,4 až 12,0). Prvých 330 pacientov bolo hodnotených centrálnou (výskyt

odpovede na liečbu bol 6,2 %); 401 pacientov bolo hodnotených skúšajúcim lekárom (výskyt odpovede na liečbu bol 11,2 %).

Medián trvania odpovede na liečbu bol 34,3 týždňa, v rozmedzí 9,7 až 57,6+ týždňa. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa dosiahla kompletná odpoveď, parciálna odpoveď alebo stabilizácia ochorenia, bol 44,0 % v skupine s erlotinibom a 27,5 % v skupine s placebom ( $p = 0,004$ ).

Prínos erlotinibu z hľadiska prežívania sa zistil aj u pacientov, u ktorých sa nedosiahla objektívna odpoveď nádoru na liečbu (podľa kritérií RECIST). Svedčil o tom pomer rizík pre úmrtie rovný 0,82 (95 % IS, 0,68 až 0,99) u pacientov, ktorých najlepšou odpoveďou na liečbu bola stabilizácia ochorenia alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia.

Pri liečbe erlotinibom sa preukázal prínos z hľadiska príznakov spočívajúci vo významnom predĺžení času do zhoršenia kašľa, dyspnoe a bolesti v porovnaní s placebom.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií fázy III (MO22162, CURRENTS) porovnávajúcej dve dávky erlotinibu (300 mg verus 150 mg) u súčasných fajčiarov (priemerne 38 balení ročne) s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC v druhej línii liečby po zlyhaní chemoterapie; 300 mg dávka erlotinibu nevykazovala žiadny prínos pre PFS oproti odporúčanej dávke (7,00 verus 6,86 týždňov, v uvedenom poradí).

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti boli v súlade s primárnym koncovým ukazovateľom a nebol zistený žiadny rozdiel pre OS medzi pacientmi liečenými erlotinibom 300 mg a 150 mg denne (HR 1,03, 95% IS, 0,80 až 1,32). Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, sa však vyskytol početný nárast výskytu vyrážky, intersticiálneho ochorenia pľúc a hnačky. Na základe údajov zo štúdie CURRENTS neboli pozorované žiadne dôkazy o prínose vyššej dávky erlotinibu 300 mg v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u aktívnych fajčiarov.

Pacienti v tejto štúdií neboli vybraní na základe statusu mutácií EGFR. Pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2.

### Karcinóm pankreasu (erlotinib podávaný súbežne s gemcitabínom v štúdií PA.3)

Účinnosť a bezpečnosť erlotinibu v kombinácii s gemcitabínom v prvej línii liečby sa hodnotili v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s lokálne pokročilým, neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom pankreasu. Pacienti boli randomizovaní na podávanie erlotinibu alebo placebo jedenkrát denne v kontinuálnej schéme spolu s intravenózne podávaným gemcitabínom (1 000 mg/m<sup>2</sup>, 1. cyklus - 1., 8., 15., 22., 29., 36. a 43. deň osemtyždňového cyklu; 2. cyklus a následné cykly - 1., 8. a 15. deň štvortýždňového cyklu [schválená dávka a schéma pre karcinóm pankreasu, pozri SPC pre gemcitabín]). Erlotinib alebo placebo sa užívali perorálne jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo celkové prežitie.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia pacientov boli podobné medzi 2 liečebnými skupinami - 100 mg erlotinibu a gemcitabín alebo placebo a gemcitabín - s výnimkou mierne vyššieho podielu žien v skupine s erlotinibom/gemcitabínom v porovnaní so skupinou s placebom/gemcitabínom:

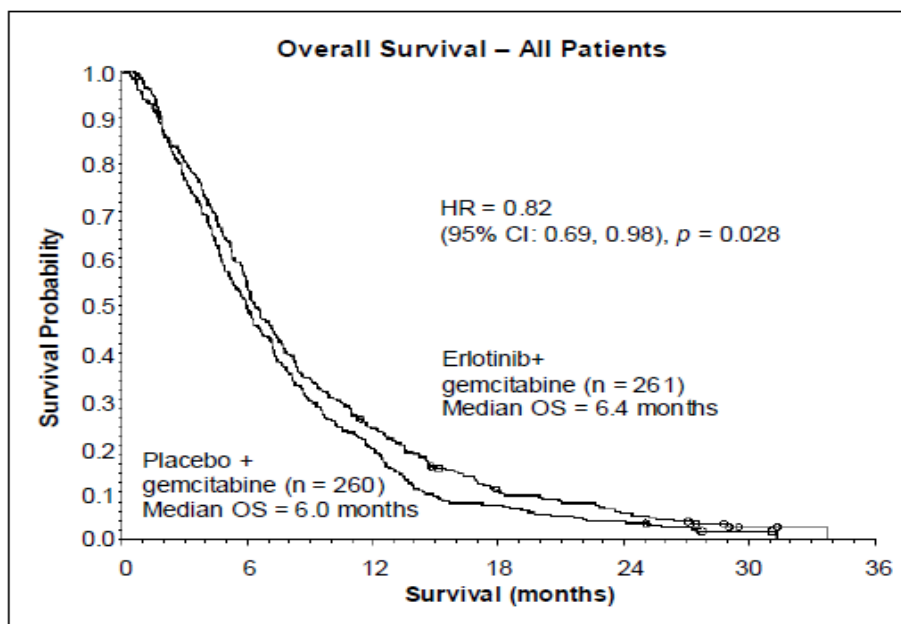
<b>Východiskové charakteristiky</b>	<b>Erlotinib</b>	<b>Placebo</b>
Ženy	51 %	44 %
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 0	31 %	32 %
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 1	51 %	51 %
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 2	17 %	17 %
Metastatické ochorenie pri zaradení do štúdie	77 %	76 %

Prežitie sa hodnotilo v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat) na základe údajov o prežívaní získaných v období sledovania. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (výsledky

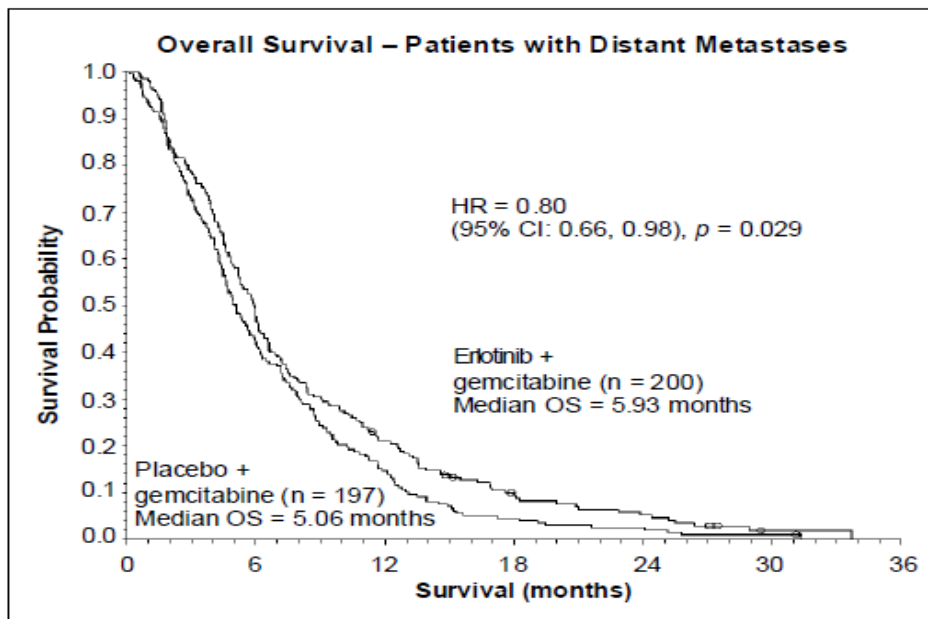


týkajúce sa skupiny pacientov s metastatickým ochorením a skupiny pacientov s lokálne pokročilým karcinómom pankreasu sú odvodené z exploračnej analýzy podskupín).

Výsledný ukazovateľ	Erlotinib (mesiace)	Placebo (mesiace)	Δ (mesiace)	IS pre Δ	HR	IS pre HR	p-hodnota
Celková populácia							
Medián celkového prežívania	6,4	6,0	0,41	-0,54 - 1,64	0,82	0,69 - 0,98	0,028
Priemerná dĺžka celkového prežívania	8,8	7,6	1,16	-0,05 - 2,34			
Populácia s metastatickým ochorením							
Medián celkového prežívania	5,9	5,1	0,87	-0,26 - 1,56	0,80	0,66 - 0,98	0,029
Priemerná dĺžka celkového prežívania	8,1	6,7	1,43	0,17 - 2,66			
Populácia s lokálne pokročilým ochorením							
Medián celkového prežívania	8,5	8,2	0,36	-2,43 - 2,96	0,93	0,65 - 1,35	0,713
Priemerná dĺžka celkového prežívania	10,7	10,5	0,19	-2,43 - 2,69			



Celkové prežívanie - všetci pacienti (Overall Survival - All Patients); Pravdepodobnosť prežívania (Survival Probability); Prežívanie (mesiace) (Survival (months)); Placebo + gemcitabín (Placebo + gemcitabine); Medián OS (Median OS) = 6,0 mesiacov (6.0 months); Erlotinib + gemcitabín (Erlotinib + gemcitabine); Medián OS (Median OS) = 6,4 mesiaca (6.4 months); HR = 0,82 (95 % IS: 0,69; 0,98),  $p = 0,028$ .



Celkové prežívanie - pacienti so vzdialenými metastázami (Overall Survival - Patients with Distant Metastases); Pravdepodobnosť prežitia (Survival Probability); Prežívanie (mesiace) (Survival (months)); Placebo + gemcitabín (Placebo + gemcitabine); Medián OS (Median OS) = 5,06 mesiaca (5.06 months); Erlotinib + gemcitabín (Erlotinib + gemcitabine); Medián OS (Median OS) = 5,93 mesiaca (5.93 months); HR = 0,80 (95 % IS: 0,66; 0,98),  $p = 0,029$ .

Podľa *post-hoc* analýzy môžu mať pacienti s priaznivým východiskovým klinickým stavom (nízka intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrý výkonnostný stav) väčší prínos z liečby erlotinibom. Tento prínos je z veľkej miery podmienený prítomnosťou nízkeho skóre intenzity bolesti.

Podľa *post-hoc* analýzy sa u pacientov liečených erlotinibom, u ktorých vznikla vyrážka, dosiahlo dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, u ktorých vyrážka nevznikla (medián OS 7,2 mesiaca v porovnaní s 5 mesiacmi, HR = 0,61). U 90 % pacientov liečených erlotinibom vznikla vyrážka počas prvých 44 dní. Medián času do nástupu vyrážky bol 10 dní.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s erlotinibom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri indikáciách nemalobunkového karcinómu pľúc a karcinómu pankreasu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia erlotinibu dosiahne v priebehu približne 4 hodín. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa odhadlo, že absolútna biologická dostupnosť je 59 %. Expozícia po perorálnej dávke môže byť zvýšená, keď sa podáva s jedlom.

### Distribúcia

Erlotinib má priemerný zdanlivý distribučný objem 232 l a distribuuje sa do ľudského nádorového tkaniva. V štúdií so 4 pacientmi (3 pacienti mali nemalobunkový karcinóm pľúc [NSCLC] a 1 pacient mal karcinóm hrtnu), ktorí denne užívali 150 mg perorálnu dávku erlotinibu, sa vo vzorkách nádorového tkaniva odobratých chirurgickou excíziou na 9. deň liečby zistila priemerná koncentrácia erlotinibu v karcinóme 1,185 ng/g tkaniva. To zodpovedá celkovému priemeru 63 % (rozmedzie 5 – 161 %) maximálnej plazmatickej koncentrácie erlotinibu pozorovanej v rovnovážnom stave. Primárne aktívne metabolity boli prítomné v nádorovom tkanive v priemernej koncentrácii 160 ng/g tkaniva, čo zodpovedá celkovému priemeru 113 % (rozmedzie 88 – 130 %) maximálnej plazmatickej koncentrácie pozorovanej v rovnovážnom stave. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 95 %. Erlotinib sa viaže na sérový albumín a na alfa-1-kyslý glykoproteín (AAG).

### Biotransformácia

U ľudí sa erlotinib metabolizuje v pečeni prostredníctvom pečeňových cytochrómov, hlavne pomocou CYP3A4 a v menšej miere pomocou CYP1A2. Extrahepatálny metabolizmus sprostredkovaný CYP3A4 v čreve, CYP1A1 v pľúcach a CYP1B1 v nádorovom tkanive môže prispievať k metabolickému klírensu erlotinibu.

Identifikované boli tri hlavné metabolické dráhy: 1) O-demetylácia jedného alebo oboch postranných reťazcov, po ktorej nasleduje oxidácia vedúca k vzniku karboxylovej kyseliny; 2) oxidácia acetylénovej časti molekuly, po ktorej nasleduje hydrolýza vedúca k vzniku arylkarboxylovej kyseliny; a 3) aromatická hydroxylácia fenyl-acetylénovej časti molekuly. Primárne metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikajúce O-demetyláciou postranných reťazcov majú účinnosť porovnateľnú s erlotinibom v predklinických testoch *in vitro* a v nádorových modeloch *in vivo*. Sú prítomné v plazme v koncentráciách zodpovedajúcich < 10 % erlotinibu a vykazujú podobnú farmakokinetiku ako erlotinib.

### Eliminácia

Erlotinib sa vylučuje vo forme metabolitov hlavne stolicou (> 90 %) a obličkami sa vylučuje iba malé množstvo (približne 9 %) perorálne podanej dávky. Menej ako 2 % perorálne podanej dávky sa vylučuje vo forme východiskovej zlúčeniny. V populačnej farmakokinetickej analýze u 591 pacientov, ktorým bol erlotinib podávaný v monoterapii, sa preukázal priemerný zdanlivý klírens 4,47 l/hodinu a medián eliminačného polčasu 36,2 hodiny. Preto sa očakáva, že plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave sa dosiahne v priebehu približne 7 – 8 dní.

### Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nezistila žiadna klinicky významná súvislosť medzi predpovedaným zdanlivým klírensom a vekom, telesnou hmotnosťou, pohlavím a etnickou príslušnosťou pacienta. Faktory týkajúce sa pacienta, ktoré korelovali s farmakokinetikou erlotinibu, boli koncentrácia celkového bilirubínu v sére, koncentrácia AAG a súčasné fajčenie. Zvýšená koncentrácia celkového bilirubínu v sére a zvýšená koncentrácia AAG boli spojené so zníženým klírensom erlotinibu. Klinický význam týchto rozdielov nie je jasný. Fajčiari však mali zvýšenú rýchlosť klírensu erlotinibu. Potvrdilo sa to vo farmakokinetickej štúdii so zdravými nefajčiarimi a zdravými súčasnými fajčiarimi cigariet, ktorým sa perorálne podala jednorazová 150 mg dávka erlotinibu. Geometrický priemer hodnôt  $C_{max}$  bol 1 056 ng/ml u nefajčiarov a 689 ng/ml u fajčiarov, a teda fajčiari dosiahli v priemere 65,2 % hodnoty zistenej u nefajčiarov (95 % IS, 44,3 až 95,9,  $p = 0,031$ ). Geometrický priemer  $AUC_{0-inf}$  bol 18 726 ng•h/ml u nefajčiarov a 6 718 ng•h/ml u fajčiarov, a teda fajčiari dosiahli v priemere 35,9 % hodnoty zistenej u nefajčiarov (95 % IS, 23,7 až 54,3,  $p < 0,0001$ ). Geometrický priemer  $C_{24h}$  bol 288 ng/ml u nefajčiarov a 34,8 ng/ml u fajčiarov, a teda fajčiari dosiahli v priemere 12,1 % hodnoty zistenej u nefajčiarov (95 % IS, 4,82 až 30,2,  $p = 0,0001$ ). V pivotnom klinickom skúšaní fázy III zameranom na NSCLC sa u súčasných fajčiarov dosiahla minimálna (trough) plazmatická koncentrácia erlotinibu v rovnovážnom stave 0,65 µg/ml ( $n = 16$ ), ktorá bola približne 2-násobne nižšia ako tá, ktorá sa dosiahla u bývalých fajčiarov alebo u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (1,28 µg/ml,  $n = 108$ ). Tento efekt bol sprevádzaný 24 % zvýšením zdanlivého plazmatického klírensu erlotinibu. V štúdii fázy I s eskaláciou dávky u pacientov s NSCLC, ktorí boli súčasnými fajčiarimi, sa vo farmakokinetickej analýze parametrov v rovnovážnom stave preukázalo zvýšenie expozície erlotinibu úmerné dávke, keď sa dávka zvýšila zo 150 mg na najvyššiu tolerovanú dávku 300 mg. V tejto štúdii sa u súčasných fajčiarov pri podávaní 300 mg dávky dosiahla minimálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave 1,22 µg/ml ( $n = 17$ ). Pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1.

Na základe výsledkov farmakokinetických štúdií sa má súčasným fajčiarom odporučiť, aby počas užívania erlotinibu nefajčili, pretože inak môžu byť jeho plazmatické koncentrácie znížené.

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdá, že prítomnosť opioidu zvyšuje expozíciu erlotinibu približne o 11 %.

Druhá populačná farmakokinetická analýza zahŕňala údaje o erlotinibe získané u 204 pacientov s karcinómom pankreasu, ktorým bol erlotinib podávaný v kombinácii s gemcitabínom. Táto analýza preukázala, že kovarianty, ktoré mali vplyv na klírens erlotinibu u pacientov zo štúdie zameranej na karcinóm pankreasu, boli veľmi podobné tým, ktoré boli zistené v predchádzajúcej farmakokinetickej analýze erlotinibu v monoterapii. Neboli identifikované žiadne nové účinky kovariantov. Súbežné podávanie gemcitabínu nemalo žiadny vplyv na plazmatický klírens erlotinibu.

#### *Pediatrická populácia*

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u pediatrických pacientov.

#### *Populácia starších osôb*

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u starších pacientov.

#### *Porucha funkcie pečene*

Erlotinib sa vylučuje hlavne pečeňou. U pacientov so solídnyimi nádormi a so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 – 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) bol geometrický priemer hodnôt  $AUC_{0-t}$  erlotinibu 27 000 ng•h/ml a geometrický priemer hodnôt  $C_{max}$  erlotinibu bol 805 ng/ml v porovnaní s 29 300 ng•h/ml a 1 090 ng/ml, v uvedenom poradí, u pacientov s adekvátnou funkciou pečene, vrátane pacientov s primárnym karcinómom pečene alebo s pečeňovými metastázami. I keď bola  $C_{max}$  u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene štatisticky významne nižšia, zistený rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa vplyvu ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku erlotinibu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zvýšené koncentrácie celkového bilirubínu v sére dávali do súvislosti so zníženou rýchlosťou klírensu erlotinibu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Erlotinib a jeho metabolity sa vo významnej miere nevylučujú obličkami, keďže močom sa vylučuje menej ako 9 % jednorazovej dávky. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistila klinicky významná súvislosť medzi klírensom erlotinibu a klírensom kreatinínu, ale nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky dlhodobého podávania zistené aspoň u jedného živočíšneho druhu alebo aspoň v jednej štúdiu zahŕňali účinky postihujúce rohovku (atrofia, ulcerácia), kožu (degenerácia a zápal folikulov, začervenanie a alopecia), vaječníky (atrofia), pečeň (nekróza pečene), obličky (nekróza obličkových papíl a dilatácia obličkových kanálikov) a gastrointestinálny trakt (spomalené vyprázdňovanie žalúdka a hnačka). Parametre červených krviniek boli znížené a počet bielych krviniek, hlavne neutrofilov, bol zvýšený. Zistilo sa zvýšenie hladín ALT, AST a bilirubínu, ktoré súviselo s liečbou. Tieto nálezy sa zistili pri expozíciách značne nižších ako sú klinicky významné expozície.

Vzhľadom na mechanizmus účinku má erlotinib teratogénny potenciál. V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch, v ktorých boli podávané dávky blízke najvyššej tolerovanej dávke a/alebo dávky toxické pre matky, sa preukázala reprodukčná (embryotoxicita u potkanov, resorpcia embryí a fetotoxicita u králikov) a vývojová (spomalený rast a znížené prežívanie mláďat u potkanov) toxicita, ale nezistilo sa teratogénne pôsobenie ani ovplyvnenie fertility. Tieto nálezy sa zistili pri klinicky významných expozíciách.

Obvyklé štúdie genotoxicity s erlotinibom priniesli negatívne výsledky. V dvojročných štúdiách karcinogenity s erlotinibom, ktoré sa uskutočnili na potkanoch a myšiach, sa zistili negatívne výsledky aj pri expozíciách prevyšujúcich terapeutickú expozíciu dosiahnutú u ľudí (t. j. pri 2-násobne vyššej expozícii u potkanov a 10-násobne vyššej expozícii u myší, stanovenej na základe  $C_{max}$  a/alebo AUC).

U potkanov sa po pôsobení UV žiarenia pozorovala mierna fototoxická kožná reakcia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
celulóza, mikrokryštalická a hydrogenfosforečnan vápenatý  
sodná soľ karboxymetylškrobu, typ A  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
celulóza, mikrokryštalická (E460)  
laurylsíran sodný  
stearát horečnatý (E470 b)

#### Obal tablety

hypromelóza (E464)  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

oPA/Al/PVC/Al blister

Každé balenie obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Vipharm S.A.  
ul. A. i F. Radziwiłłów 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Poľsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Erlotinib Vipharm 25 mg: 44/0249/19-S  
Erlotinib Vipharm 100 mg: 44/0250/19-S  
Erlotinib Vipharm 150 mg: 44/0251/19-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 07. augusta 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023