

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Erlotinib Zentiva 100 mg
Erlotinib Zentiva 150 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Erlotinib Zentiva 100 mg filmom obalené tablety: každá 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.

Erlotinib Zentiva 150 mg filmom obalené tablety: každá 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.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

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

Erlotinib Zentiva 150 mg filmom obalené tablety: biele, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazeným označením „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 Zentiva je indikovaný v prvej línii liečby pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR.

Erlotinib Zentiva je tiež indikovaný na prechod na udržiavaciu liečbu pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR a stabilizovaným ochorením, po predchádzajúcom cykle prvej línii chemoterapie.

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

Pri predpisovaní Erlotinibu Zentiva sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním.

U pacientov s karcinómami negatívnymi na receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR)-IHC sa nepreukázal žiadny prínos z hľadiska prežívania ani iný klinicky významný účinok liečby (pozri časť 5.1).

Karcinóm pankreasu

Erlotinib Zentiva je v kombinácii s gemcitabínom indikovaný na liečbu pacientom s metastatickým karcinómom pankreasu.

Pri predpisovaní Erlotinibu Zentiva sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním (pozri časti 4.2 a 5.1).

U pacientov s lokálne pokročilou chorobou sa nemusí preukázať žiadny prínos vzhľadom na prežívanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Erlotinibom Zentiva má byť pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Vyšetrenie EGFR mutácie sa má vykonať v súlade so schválenými indikáciami (pozri časť 4.1).

Odporúčaná denná dávka Erlotinibu Zentiva je 150 mg, ktorá sa užíva najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

Pacienti s karcinómom pankreasu

Odporúčaná denná dávka Erlotinibu Zentiva je 100 mg, ktorá sa užíva najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle v kombinácii s gemcitabínom (pozri indikáciu karcinómu pankreasu v súhrne charakteristických vlastností gemcitabínu).

U pacientov, u ktorých sa nevyvinie vyrážka v priebehu prvých 4 – 8 týždňov liečby, sa má ďalšia liečba Erlotinibom Zentiva prehodnotiť (pozri časť 5.1).

Ak je nevyhnutné upraviť dávkovanie, dávka sa má znižovať po 50 mg (pozri časť 4.4). Erlotinib Zentiva je dostupný v silách 100 mg a 150 mg.

Súbežné užívanie substrátov a modulátorov CYP3A4 môže vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Erlotinib sa eliminuje pečeňovým metabolizmom a biliárnou exkréciou. Hoci expozícia erlotinibu bola u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre Child-Pugh 7-9) podobná ako u pacientov s primeranou funkciou pečene, je pri podávaní Erlotinibu Zentiva pacientom s poruchou funkcie pečene potrebná zvýšená opatrnosť. Pri výskyte závažných nežiaducich reakcií sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Erlotinibom Zentiva. Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmali u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 × ULN). Neodporúča sa používať Erlotinib Zentiva u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmali u pacientov s poruchou funkcie obličiek (sérová koncentrácia kreatinínu > 1,5-násobok hornej hranice normy). Z farmakokinetických údajov vyplýva, že u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2). Použitie Erlotinibu Zentiva u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu v schválených indikáciách neboli stanovené u pacientov vo veku do 18 rokov. Pediatrickým pacientom sa neodporúča podávať Erlotinib Zentiva.

Fajčiari

Dokázalo sa, že fajčenie cigariet znižuje expozíciu erlotinibu o 50 – 60 %. Maximálne tolerovaná dávka Erlotinibu Zentiva u pacientov s NSCLC, ktorí v súčasnej dobe fajčia cigarety bola 300 mg. U pacientov, ktorí pokračovali vo fajčení cigariet v druhej línii liečby po zlyhaní chemoterapie, neprekázala dávka 300 mg vyššiu účinnosť oproti dávke 150 mg. Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; avšak u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, došlo k početnému zvýšeniu výskytu vyrážky, intersticiálnej choroby pľúc a hnačky. Preto sa má fajčiarom, ktorí v súčasnej dobe fajčia 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 podávania erlotinibu v prvej línii liečby alebo na udržiavaciu liečbu pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC je dôležité, aby bol u pacienta stanovený stav mutácie EGFR.

Na stanovenie stavu mutácie EGFR sa má použiť validovaný, robustný a spoľahlivý test s vysokou senzitivitou a vopred špecikovaným prahom pozitivity a preukázaným použitím na stanovenie mutácie EGFR, pomocou vyšetrenia nádorovej DNA buď z odobranej vzorky tkaniva alebo z voľnej cirkulujúcej DNA (cfDNA) získanej zo vzorky krvi (plazmy), podľa zaužívaných lokálnych medicínskych postupov.

Pokiaľ sa použije na vyšetrenie cfDNA test z krvnej plazmy a výsledok aktivujúcich mutácií bude negatívny, vykonajte vyšetrenie z tkaniva z akejkoľvek časti z dôvodu možných falošne negatívnych výsledkov vyšetrenia z krvnej plazmy.

Fajčiari

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

Intersticiálna choroba pľúc

U pacientov, ktorí dostávali erlotinib na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), karcinómu pankreasu alebo iných pokročilých solídnych karcinómov boli menej často hlásené prípady podobné intersticiálnej chorobe pľúc (ILD), vrátane smrteľných prípadov. V pivotnej štúdií BR.21 u NSCLC bol výskytILD (0,8 %) rovnaký v skupine, ktorá dostávala placebo, ako aj v skupine, ktorá dostávala erlotinib. Pri metaanalýzach NSCLC v randomizovaných kontrolných klinických štúdiách (s výnimkou štúdií fázy I a fázy II s jedným ramenom liečby, vzhľadom na chýbajúcu kontrolnú skupinu) bol výskyt prípadov podobnýchILD u pacientov liečených erlotinibom 0,9 %, v porovnaní s 0,4 % u pacientov v kontrolných ramenách. V štúdií karcinómu pankreasu v kombinácii s gemcitabínom bola incidencia prípadov podobnýchILD 2,5 % v skupine liečenej s erlotinibom plus gemcitabín oproti 0,4 % v skupine s placebom plus gemcitabín. Hlásené diagnózy u pacientov, u ktorých bolo podozrenie na prípady podobnéILD, zahŕňali pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, hypersenzitívnu pneumonitídu, intersticiálnu pneumóniu, intersticiálnu pľúcnu chorobu, obliteračnú bronchiolitídu, pľúcnu fibrózu, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), alveolitídu a pľúcne infiltráty. Symptómy sa objavili o niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začatí liečby erlotinibom. Časté boli faktory sťažujúce zhodnotenie alebo prispievajúce faktory ako napríklad súčasná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, už existujúce ochorenie parenchýmu pľúc,

metastatické ochorenie pľúc alebo pľúcne infekcie. Vyšší výskyt ILD (približne 5 % s úmrtnosťou 1,5 %) bol pozorovaný u pacientov v štúdiách uskutočnených v Japonsku.

U pacientov, u ktorých sa objavili akútne nové symptómy a/alebo progresívne nevysvetliteľné pľúcne symptómy, napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, sa má liečba erlotinibom prerušiť až do vyhodnotenia diagnózy. Pacienti liečení súbežne erlotinibom a gemcitabínom sa majú pozorne sledovať pre možnosť vzniku toxicity podobnej ILD. Ak je diagnostikovaná ILD, liečba erlotinibom sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba, ak je to potrebné (pozri časť 4.8).

Hnačka, dehydratácia, elektrolytová nerovnováha a porucha funkcie obličiek

Približne u 50 % pacientov, ktorí dostávali erlotinib, sa vyskytla hnačka (vrátane veľmi zriedkavých prípadov s fatálnym následkom). Stredne silná alebo silná hnačka sa má liečiť napr. loperamidom. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné znížiť dávkovanie. V klinických štúdiách sa dávky znižovali postupne po 50 mg. Postupné znižovanie dávok po 25 mg sa neskúmalo. V prípade závažnej alebo pretrvávajúcej hnačky, nevoľnosti, anorexie alebo vracania spojeného s dehydratáciou sa má liečba erlotinibom prerušiť a majú sa urobiť príslušné opatrenia na liečbu dehydratácie (pozri časť 4.8). Zriedkavo boli hlásené prípady hypokaliémie a renálneho zlyhania (vrátane fatálnych). Niektoré prípady boli následkom ťažkej dehydratácie spôsobenej hnačkou, vracaním a/alebo anorexiou, kým v iných prípadoch bola príťažujúca súbežná chemoterapia. V závažných alebo pretrvávajúcich prípadoch hnačky alebo v prípadoch vedúcich k dehydratácii, zvlášť u pacientov s príťažujúcimi rizikovými faktormi (najmä súbežná chemoterapia a iná liečba, symptómy alebo ochorenia alebo iné predispozície, vrátane pokročilého veku) sa má liečba erlotinibom prerušiť a majú sa urobiť vhodné opatrenia na intenzívnu intravenóznou rehydratáciu pacientov. Okrem toho sa má u pacientov s rizikom dehydratácie monitorovať funkcia obličiek a hladiny elektrolytov v sére, vrátane draslíka.

Hepatotoxicita

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

Gastrointestinálna perforácia

Pacienti užívajúci erlotinib majú zvýšené riziko vzniku gastrointestinálnej perforácie, ktorá sa pozorovala len menej často (vrátane prípadov s fatálnym následkom). Zvýšené riziko je u pacientov, ktorí súbežne s erlotinibom užívajú antiangiogénne liečivá, kortikosteroidy, NSAID a/alebo chemoterapiu na báze taxánov, alebo tí, ktorí mali v minulosti peptické vtedy alebo divertikulózu. U pacientov, u ktorých vznikla gastrointestinálna perforácia, sa má podávanie erlotinibu natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

Pľuzgierie a exfoliatívne postihnutie kože

Zaznamenané boli bulózne, pľuzgierovité a exfoliatívne kožné ochorenia, vrátane veľmi zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktoré v niektorých prípadoch boli fatálne (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví závažné bulózne, pľuzgierovité alebo exfoliatívne postihnutie kože, liečba erlotinibom sa má prerušiť alebo ukončiť. Pacienti s bulóznymi a exfoliatívnymi kožnými ochoreniami sa majú vyšetriť na kožné infekcie a majú sa liečiť v súlade so štandardnými lokálnymi terapeutickými postupmi.

Poruchy oka

Pacientov s prejavmi a príznakmi pripomínajúcimi keratitídu, akými sú akútne alebo zhoršujúce sa: zápal oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť očí a/alebo sčervenané oči, treba bezodkladne poslať k oftalmológovi. Ak sa diagnóza ulceróznej keratitídy potvrdí, liečba erlotinibom sa má prerušiť alebo ukončiť. Ak je keratitída diagnostikovaná, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziká

pokračovania liečby. Erlotinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou keratitídy, keratitídou s tvorbou vredov alebo závažným syndrómom suchého oka. Používanie kontaktných šošoviek je tiež rizikovým faktorom pre vznik keratitídy a tvorbu vredov. Počas užívania erlotinibu boli zaznamenané veľmi zriedkavé prípady perforácie alebo ulcerácie rohovky (pozri časť 4.8).

Interakcie s inými liekmi

Silné induktory CYP3A4 môžu znižovať účinnosť erlotinibu, zatiaľ čo silné inhibítory CYP3A4 môžu navodiť jeho zvýšenú toxicitu. Súbežnej liečbe týmito druhmi liekov sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

Iné formy interakcií

Erlotinib sa vyznačuje zníženou rozpustnosťou pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu (GIT), ako napríklad inhibítory protónovej pumpy, antagonisty H₂-receptorov a antacidá, môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť.

Zvyšovanie dávky erlotinibu pri súbežnom podávaní s takýmito liečivami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Účinky súbežného podávania erlotinibu s antagonistami H₂-receptorov a antacidami nie sú známe; pravdepodobné je však zníženie biologickej dostupnosti. Preto sa nemajú súbežne používať tieto kombinácie (pozri časť 4.5). Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby erlotinibom, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke erlotinibu.

Pomocné látky

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, 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

Erlotinib je silný inhibítor CYP1A1, stredne silný inhibítor CYP3A4 a CYP2C8, ako aj silný inhibítor glukuronidácie sprostredkovej UGT1A1 *in vitro*.

Fyziologický význam silnej inhibície CYP1A1 vzhľadom na veľmi obmedzenú expresiu CYP1A1 v ľudských tkanivách nie je známy.

Ak sa podával erlotinib súbežne s ciprofloxacínom, miernym inhibítorom CYP1A2, významne sa zvýšila expozícia erlotinibu [AUC] o 39 %, hoci sa nezistila štatisticky významná zmena C_{max}. Podobne sa zvýšila expozícia aktívnemu metabolitu, AUC asi o 60 % a C_{max} asi o 48 %. Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený. Keď sa kombinuje erlotinib s ciprofloxacínom alebo so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. s fluvoxamínom) je potrebná opatrnosť. Dávka erlotinibu sa môže znížiť, ak sa pozorujú nežiaduce reakcie v spojitosti s erlotinibom.

Predchádzajúce alebo súčasné podávanie erlotinibu nevedlo k zmenám klírensu prototypických substrátov CYP3A4, midazolamu a erytromycínu, ale viedlo k zníženiu perorálnej biologickej dostupnosti midazolamu až o 24 %. V inej klinickej štúdiu sa preukázalo, že pri súbežnom podávaní erlotinib neovplyvňuje farmakokinetiku paklitaxelu, ktorý je substrátom CYP3A4/2C8. Významné interakcie na úrovni klírensu s ďalšími CYP3A4 substrátov sú preto nepravdepodobné.

Inhibícia glukuronidácie môže vyvolať interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT1A1 a sú metabolizované výhradne touto cestou. U pacientov s nízkou expresiou UGT1A1 alebo s geneticky podmienenými poruchami glukuronidácie (napr. Gilbertova choroba) môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie bilirubínu v sére a musia sa liečiť so zvýšenou opatrnosťou.

U ľudí sa erlotinib metabolizuje v pečeni pečeňovými cytochrómami, hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP1A2. K metabolickému klírensu erlotinibu teoreticky tiež prispieva mimopečeňový metabolizmus pomocou CYP3A4 v čreve, CYP1A1 v pľúcach a CYP1B1 v nádorovom tkanive. Potenciálne interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami alebo sú ich inhibítormi alebo induktormi.

Silné inhibítory aktivity CYP3A4 znižujú metabolizáciu erlotinibu a zvyšujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s ketokonazolom (200 mg perorálne dvakrát denne počas 5 dní), silným inhibítorm CYP3A4, viedlo k zvýšenej expozícii erlotinibu (86 % AUC a 69 % C_{max}). Preto je potrebná opatrnosť, keď sa kombinuje erlotinib so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. s azolovými antimykotikami (t.j. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), s inhibítormi proteáz, s erytromycínom alebo klaritromycínom. Ak je potrebné, má sa dávka erlotinibu znížiť, zvlášť ak sa pozoruje toxicita.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšujú metabolizáciu erlotinibu a významne znižujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s rifampicínom (600 mg perorálne jedenkrát denne počas 7 dní), silným induktorom CYP3A4, viedlo k 69 % poklesu mediánu AUC erlotinibu. Pri súbežnom podaní rifampicínu a jednorazovej 450 mg dávky erlotinibu bola priemerná expozícia (AUC) erlotinibu 57,5 % hodnoty nameranej po jednorazovom podaní 150 mg erlotinibu bez súbežného podania rifampicínu. Erlotinib sa preto nemá podávať súbežne s induktormi CYP3A4. U pacientov, ktorí potrebujú súbežnú liečbu erlotinibom a silným induktorom CYP3A4, ako je napríklad rifampicín, sa má zvážiť zvýšenie dávky na 300 mg, pokiaľ sa pozorne monitoruje bezpečnosť (vrátane sledovania renálnych a pečeňových funkcií a hladín elektrolytov v sére). Ak je dávka dobre tolerovaná viac ako 2 týždne, môže sa uvažovať o ďalšom zvýšení dávky na 450 mg pri dôkladnom monitorovaní bezpečnosti. Znížená expozícia sa môže vyskytnúť aj v prípade ďalších induktorov, napr. fenytoínu, karbamazepínu, barbiturátov alebo v prípade ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Keď sa tieto lieky kombinujú s erlotinibom, treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Ak je možné, má sa zvážiť alternatívna liečba bez použitia silného induktora aktivity CYP3A4.

Erlotinib a kumarínové antikoagulanciá

U pacientov užívajúcich erlotinib boli hlásené interakcie s kumarínovými antikoagulanciami, vrátane warfarínu vedúce k zvýšeniu hodnoty INR (medzinárodný normalizovaný pomer) a krvácaným stavom, ktoré boli v niektorých prípadoch fatálne. U pacientov, ktorí užívajú kumarínové deriváty, sa majú pravidelne sledovať zmeny protrombínového času alebo INR.

Erlotinib a statíny

Kombinovaná liečba erlotinibu so statínom môže zvýšiť potenciál pre statínom indukovanú myopatiu, vrátane rabdomyolýzy, ktorá bola zriedkavo pozorovaná.

Erlotinib a fajčiari

Výsledky farmakokinetickej interakčnej štúdie ukazujú významné 2,8-násobné zníženie AUC_{inf} , 1,5-násobné zníženie C_{max} a 9-násobné zníženie plazmatickej koncentrácie po 24 hodinách po podaní erlotinibu fajčiarom v porovnaní s nefajčiarimi. Preto sa má pacientom, ktorí stále fajčia, odporúčať, aby prestali fajčiť čo najskôr už pred začiatkom liečby erlotinibom, pretože inak môžu byť plazmatické koncentrácie znížené. Na základe údajov zo štúdie CURRENTS sa nepozoroval žiadny prínos vyššej dávky 300 mg erlotinibu v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u aktívnych fajčiarov. Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; avšak u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, došlo k početnému zvýšeniu výskytu vyrážky, intersticiálnej choroby pľúc a hnačky (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

Erlotinib a inhibítory P-glykoproteínu

Erlotinib je substrátom pre transportér liečiv, P-glykoproteín. Súbežné podávanie inhibítorov P-glykoproteínu, napr. cyklosporínu a verapamilu, môže viesť k pozmenenej distribúcii a/alebo pozmenenej eliminácii erlotinibu. Následky tejto interakcie napr. na CNS toxicitu neboli doteraz preukázané. V takýchto situáciách treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

Erlotinib a lieky, ktoré menia pH

Erlotinib sa vyznačuje zníženou rozpustnosťou pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho (GI) traktu môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Súbežné podanie erlotinibu s omeprazolom, inhibítorom protónovej pumpy (IPP) znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 46 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 61 %. Nebola žiadna zmena v T_{max} alebo v polčase. Súbežné podanie erlotinibu s 300 mg ranitidínu, antagonistu H_2 -receptora, znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 33 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 54 %. Zvyšovanie dávky erlotinibu pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Keď bol však erlotinib dávkaný 2 hodiny pred alebo 10 hodín po ranitidíne podávanom v dávke 150 mg dvakrát denne, znížila sa expozícia erlotinibu [AUC] iba o 15 % a maximálna koncentrácia [C_{max}] iba o 17 %. Účinok antacid na absorpciu erlotinibu sa neskúmal, ale absorpcia môže byť porušená a môže viesť k nižším plazmatickým hladinám. Celkovo je možné zhrnúť, že sa erlotinib nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby erlotinibom, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke erlotinibu. Ak sa uvažuje o použití ranitidínu, má sa užívanie časovo prispôbiť; t.j. erlotinib sa musí užiť najmenej 2 hodiny pred alebo 10 hodín po dávke ranitidínu.

Erlotinib a gemcitabín

V štúdií fázy Ib neboli žiadne významné účinky gemcitabínu na farmakokinetiku erlotinibu ani významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabínu.

Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentráciu platiny. V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu k zvýšeniu celkového AUC_{0-48} platiny o 10,6 %. I keď je rozdiel štatisticky významný, jeho veľkosť sa nepovažuje za klinicky významnú. V klinickej praxi sa však môžu vyskytovať ďalšie faktory, ktoré by mohli viesť k zvýšenej expozícii karboplatiny, ako je napríklad poškodenie obličiek. Významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu sa nepozorovali.

Erlotinib a kapecitabín

Kapecitabín môže zvýšiť koncentráciu erlotinibu. Ak sa erlotinib podával súbežne s kapecitabínom, došlo k štatisticky významnému zvýšeniu AUC erlotinibu a hraničnému zvýšeniu C_{max} pri porovnaní s hodnotami zistenými v inej štúdií pri podávaní samotného erlotinibu. Neboli zaznamenané významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabínu.

Erlotinib a inhibítory proteazómu

Vzhľadom na mechanizmus účinku, sa môže očakávať, že inhibítory proteazómu, vrátane bortezomibu, budú ovplyvňovať účinok inhibítorov EGFR, vrátane erlotinibu. Takéto ovplyvnenie je podporené obmedzeným množstvom klinických údajov a predklinickými štúdiami ukazujúcimi degradáciu EGFR prostredníctvom proteazómu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní erlotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadnu teratogenitu alebo abnormálny priebeh pôrodu. Avšak nepriaznivý účinok na graviditu sa nedá vylúčiť, keďže štúdie na potkanoch a králikoch preukázali zvýšenú embryó/fetálnu úmrtnosť (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku treba upozorniť, že pri užívaní erlotinibu nemajú otehotnieť. Počas liečby a najmenej 2 týždne po jej ukončení treba používať vhodné antikoncepcné metódy. V liečbe gravidných žien sa má pokračovať len vtedy, ak možný prínos liečby pre matku preváži riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa erlotinib vylučuje do materského mlieka. Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv erlotinibu na tvorbu mlieka alebo na jej prítomnosť v materskom mlieku. Vzhľadom

na to, že riziko poškodenia dojčeného dieťaťa nie je známe, má sa matkám odporúčať, aby počas liečby erlotinibom a počas nasledujúcich minimálne 2 týždňov od poslednej dávky nedojčili.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali poškodenie fertility. Avšak nepriaznivý účinok na graviditu sa nedá vylúčiť, keďže štúdie na zvieratách preukázali účinok na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; erlotinib 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 štúdii 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 (ADRs) u pacientov liečených erlotinibom v štúdii 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 III. fázy BO18192 (SATURN) a BO25460 (IUNO) sa erlotinib podával ako udržiavacia terapia po prvej línii chemoterapie. Tieto štúdie sa uskutočnili celkovo u 1532 pacientov s pokročilým, recidivujúcim alebo metastatickým NSCLC po štandardnej chemoterapii na báze platiny v prvej línii.

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

Druhá a ďalšie línie liečby

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

Karcinóm pankreasu (erlotinib podávaný súbežne s gemcitabínom)

Najčastejšie nežiaduce reakcie v pivotnej štúdii PA.3 u pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali erlotinib 100 mg plus gemcitabín boli únava, vyrážka a hnačka. Medián času do výskytu vyrážky bol 10 dní a do výskytu hnačky 15 dní.

Tabulkový 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:

Infekcie a nákazy	
<i>Veľmi časté</i>	infekcia*
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Veľmi časté</i>	anorexia, pokles telesnej hmotnosti
Psychické poruchy	
<i>Veľmi časté</i>	depresia
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté</i>	neuropatia, bolesť hlavy
Poruchy oka	
<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
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Veľmi časté</i>	dyspnoe, kašeľ
<i>Časté</i>	epistaxa
<i>Menej časté</i>	intersticiálna pľúcna choroba*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<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
Poruchy pečene a žľových ciest	
<i>Veľmi časté</i>	neobvyklé funkčné pečeňové testy*
<i>Zriedkavé</i>	zlyhanie pečene*, hepatitída
<i>Neznáme</i>	akútna hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté</i>	vyrážka*, pruritus
<i>Časté</i>	alopécia, suchá koža, paronychia, folikulitída, akné/akneiformná dermatitída, kožné trhliny
<i>Menej časté</i>	hirsutizmus, 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*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Časté</i>	renálna insuficiencia
<i>Menej časté</i>	nefritída, proteinúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<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. Vrátane 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 opatrenie		Stupeň			Prijaté opatrenie	
		Akýkoľvek	3	4	Ukonč ¹	Úpr ²	Akýkoľvek	3	4	Ukonč ¹	Úpr ²
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Karcinóm pankreasu	-	5		1	2	-	5		1	2

¹ Ukončenie liečby

² 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 (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

Symptómy

Jednotlivé perorálne dávky erlotinibu do 1 000 mg erlotinibu u zdravých jedincov a do 1 600 mg u pacientov s rakovinou boli tolerované. Opakované dávky 200 mg dvakrát denne u zdravých jedincov boli zle tolerované už po niekoľkých dňoch podávania. Na základe údajov z týchto štúdií sa môžu pri vyššej dávke, ako je odporúčaná dávka, vyskytnúť závažné nežiaduce reakcie, napríklad hnačka, vyrážky a prípadne zvýšenie aktivity pečeneových aminotransferáz.

Liečba

Pri podozrení na predávkovanie sa má erlotinib prestať užívať a má sa 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 tiež známy ako HER1). Erlotinib silne inhibuje intracelulárnu fosforyláciu EGFR. EGFR je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. V predklinických modeloch vedie inhibícia fosfotyrozínu EGFR k zastaveniu vývoja buniek a/alebo k usmrteniu buniek.

EGRF mutácie môžu viesť ku konštitučnej aktivácii antiapoptotickej a proliferáčnej signálnej dráhy. Vysoká účinnosť erlotinibu pri blokácii signalizácie mediovanej EGRF u týchto nádorov s prítomnou mutáciou EGFR, je spôsobená tesnou väzbou erlotinibu na ATP-väzobné miesto v doméne mutovanej kinázy EGFR. Dôsledkom blokády kaskády signalizácie je zastavená proliferácia buniek a je indukovaná bunková smrť cez intrinzickú apoptotickú dráhu. Regresia nádorov bola pozorovaná na myšiacich modeloch so zosilnenou expresiou tejto aktivujúcej mutácie EGRF.

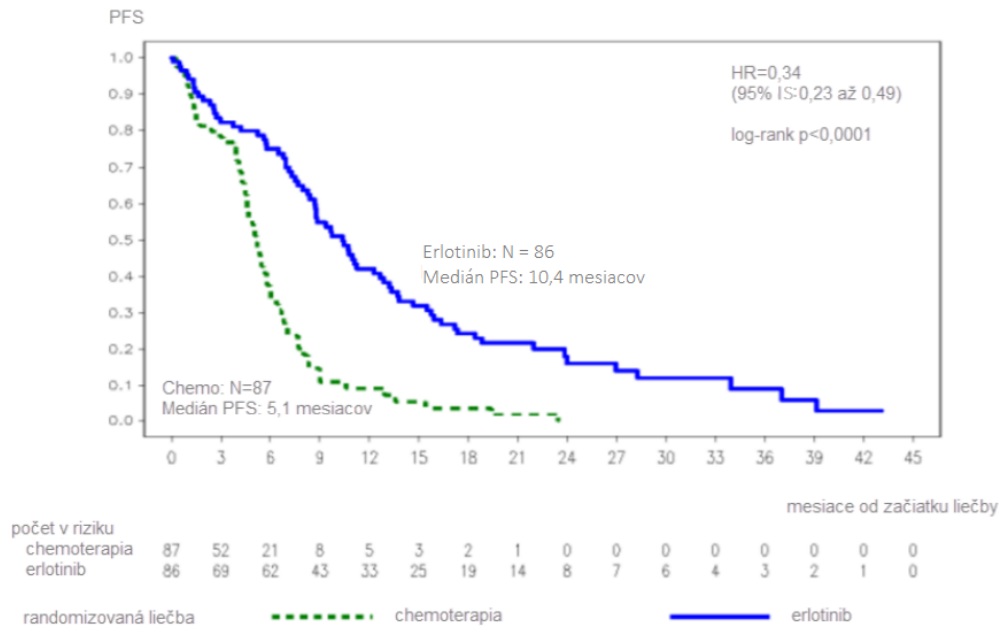
Klinická účinnosť

Liečba prvej línie u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR (erlotinib podávaný v monoterapii)

Účinnosť erlotinibu v prvej línii liečby pacientov s NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR bola sledovaná v otvorenom randomizovanom klinickom skúšaní fázy III (ML20650, EURTAC). Táto štúdia bola vykonaná u pacientov kaukazského typu s metastatickým alebo lokálne pokročilým NSCLC (štádium IIIB a IV), ktorí predtým nedostali chemoterapiu alebo akúkoľvek systémovú protinádorovú terapiu na svoje pokročilé štádium choroby a ktorí mali mutácie EGFR v doméne tyrozínkinázy (delécia exónu 19 alebo mutácia exónu 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 (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) (dátum ukončenia zhromažďovania údajov: apríl 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 predbežná analýza (35 % dostupých údajov pre OS) (n=153) Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: Aug 2010		n = 77	n = 76		
	Primárny cieľový ukazovateľ: prežívanie bez progresie (PFS, medián v mesiacoch)*	9,4	5,2	0,42 [0,27 – 0,64]	p < 0,0001
	Hodnotením skúšajúcim lekárom**	10,4	5,4	0,47 [0,27 – 0,78]	p = 0,003
	Nezávislé hodnotenie**				
	Najlepší počet celkových odpovedí (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
Exploratívna analýza (40 % dostupných údajov pre OS) (n=173) Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: Jan 2011		n = 86	n = 87		
	PFS (medián v mesiacoch), hodnotené skúšajúcim lekárom	9,7	5,2	0,37 [0,27 – 0,54]	p < 0,0001
	Najlepší počet celkových odpovedí (CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	OS (mesiace)	19,3	19,5	1,04 [0,65 – 1,68]	p = 0,8702
Aktualizova- ná analýza (62 % dostupných údajov pre OS) (n=173) Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: April 2012		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

CR = kompletná odpoveď; PR = parciálna odpoveď

* Pozorovalo sa 58 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia.

** Pomer celkovej zhody medzi hodnotením vykonaným skúšajúcim lekárom a nezávislým posúdením bol 70 %.

*** Vysoký výskyt prekrížení bol pozorovaný u 82 % pacientov v skupine s chemoterapiou, ktorým bola následne podávaná liečba inhibítorom tyrozínkinázy EGFR, pričom všetkým pacientom s výnimkou 2 bol následne podávaný erlotinib.

Udržiavacia liečba NSCLC po prvej línii chemoterapie (erlotinib podávaný v monoterapii)
Účinnosť a bezpečnosť erlotinibu ako udržiavacej liečby po prvej línii chemoterapie pri NSCLC boli skúmané v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií (BO18192, SATURN). Táto štúdia sa uskutočnila s účasťou 889 pacientov s lokálne pokročilým alebo

metastatickým NSCLC, u ktorých sa nezaznamenala progresia po 4 cykloch dvojkombinácie chemoterapie na báze platiny. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne raz denne podával erlotinib v dávke 150 mg alebo placebo až do progresie ochorenia. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo u všetkých pacientov prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Medzi týmito dvoma liečebnými skupinami boli dobre vyvážené východiskové demografické ukazovatele a charakteristiky choroby. Do danej štúdie neboli zaradení pacienti s ECOG PS > 1, významnými pečeňovými alebo obličkovými komorbiditami.

V tejto štúdií 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). Napriek tomu bol najväčší prínos pozorovaný v preddefinovaných exploratívnych analýzách u pacientov s aktivujúcimi mutáciami EGFR (n = 49), kde sa preukázal podstatný prínos PFS (HR = 0,10; 95 % IS; 0,04 až 0,25; p < 0,0001) a pomer rizika (HR) celkového prežitia 0,83 (95 % IS; 0,34 až 2,02). 67 % pacientov užívajúcich placebo v podskupine s prítomnými mutáciami EGFR dostalo druhú alebo ďalšiu líniu liečby s EGFR-TKI.

Štúdia BO25460 (IUNO) sa uskutočnila u 643 pacientov s pokročilým NSCLC, ktorých tumor neobsahoval aktivujúcu mutáciu EGFR (delécia exónu 19 alebo mutácia L858R na exóne 21), a u ktorých nenastala progresia ochorenia po 4 cykloch chemoterapie na báze platiny.

Cieľom štúdie bolo porovnať celkové prežívanie v prvej línii udržiavacej liečby s erlotinibom voči erlotinibu podávanému v čase progresie ochorenia. Štúdia nedosiahla svoj primárny koncový ukazovateľ. OS pri erlotinibe v prvej línii udržiavacej liečby nebolo vyššie ako pri erlotinibe v druhej línii liečby u pacientov, ktorých tumor bol bez mutácií aktivujúcich EGFR (HR = 1,02; 95 % IS; 0,85 až 1,22; p = 0,82). Sekundárny koncový ukazovateľ PFS nepreukázal rozdiel medzi erlotinibom a placebom v udržiavacej liečbe (HR = 0,94; 95 % IS; 0,80 až 1,11; p = 0,48).

Na základe údajov zo štúdie BO25460 (IUNO) sa použitie erlotinibu neodporúča v prvej línii udržiavacej liečby u pacientov bez aktivujúcich mutácií EGFR.

Liečba NSCLC po zlyhaní najmenej jedného režimu chemoterapie (erlotinib podávaný v monoterapii)
Účinnosť a bezpečnosť erlotinibu v druhej/tretej línii liečby bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (BR.21) u 731 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní aspoň jedného režimu chemoterapie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne podával erlotinib v dávke 150 mg raz denne a do skupiny, v ktorej sa podávalo placebo. Koncové ukazovatele štúdie zahŕňali celkový čas prežitia, dobu prežitia bez progresie ochorenia, mieru odpovede, dĺžku trvania odpovede, čas do zhoršenia príznakov spojených s karcinómom pľúc (kašeľ, dušnosť a bolesť) a bezpečnosť. Primárnym koncovým 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. 93 % pacientov v skupine s erlotinibom a 92 % pacientov v skupine s placebom dostali v predchádzajúcej liečbe režim s platinou; 36 % pacientov v skupine s erlotinibom a 37 % pacientov v skupine s placebom dostali predchádzajúcu liečbu taxánmi.

Dosiahnutý pomer rizika (HR) úmrtia v skupine liečenej erlotinibom v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo bol 0,73 (95 % IS, 0,60 až 0,87) (p = 0,001). Percentuálne zastúpenie pacientov s dobou prežitia 12 mesiacov, bolo 31,2 % v skupine liečenej erlotinibom a 21,5 % v skupine, ktorá dostávala placebo. Medián celkovej doby prežitia v skupine liečenej erlotinibom bol 6,7 mesiacov (95 % IS; 5,5 až 7,8 mesiacov) v porovnaní so 4,7 mesiacmi (95 % IS; 4,1 až 6,3 mesiacov) v skupine s placebom.

Účinok na celkové prežívanie sa skúmal v rôznych podskupinách pacientov. Účinok erlotinibu na celkové prežívanie bol podobný u pacientov s východiskovým stavom výkonnosti (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, 95 % IS 0,6-1,0) alebo 0-1 (HR = 0,73, 95 % IS 0,6-0,9), u mužov (HR = 0,76, 95 % IS 0,6-0,9)

alebo žien (HR = 0,80, 95 % IS 0,6-1,1), pacientov mladších ako 65 rokov (HR = 0,75, 95 % IS 0,6-0,9) alebo starších pacientov (HR = 0,79, 95 % IS 0,6-1,0), 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 kaukazského (HR = 0,79, 95 % IS 0,6-1,0) alebo ázijského etnika (HR = 0,61, 95 % IS 0,4-1,0), u pacientov s adenokarcinómom (HR = 0,71, 95 % IS 0,6-0,9) alebo skvamóznym bunkovým 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 pri diagnóze (HR = 0,92, 95 % IS 0,7-1,2) alebo s ochorením v štádiu < IV pri diagnóze (HR = 0,65, 95 % IS 0,5-0,8). Pacienti, ktorí nikdy nefajčili, mali oveľa väčší prínos z liečby erlotinibom (HR prežitia = 0,42, 95 % IS 0,28-0,64) v porovnaní so súčasnými alebo bývalými fajčiarimi (HR = 0,87, 95 % IS 0,71-1,05).

U 45 % pacientov so známou expresiou EGFR boli hodnoty pomeru rizika 0,68 (95 % IS 0,49-0,94) u pacientov s EGFR-pozitívnymi karcinómami a 0,93 (95 % IS 0,63-1,36) u pacientov s EGFR-negatívnymi karcinómami (definované pomocou IHC použitím EGFR pharmDx kitu a definovaním EGFR-negativity menej ako 10 % sfarbených nádorových buniek). U ostatných 55 % pacientov s neznámou expresiou EGFR bola hodnota pomeru rizika 0,77 (95 % IS 0,61-0,98).

Medián doby prežitia bez progresie bol 9,7 týždňov v skupine liečenej erlotinibom (95 % IS; 8,4 až 12,4 týždňov) v porovnaní s 8,0 týždňami v skupine, ktorej sa podávalo placebo (95 % CI; 7,9 až 8,1 týždňov).

Výskyt objektívnej odpovede podľa kritérií RECIST bol v skupine liečenej erlotinibom 8,9 % (95 % IS; 6,4 až 12,0). Prvých 330 pacientov bolo hodnotených centrálnou (liečebná odpoveď 6,2 %); 401 pacientov bolo hodnotených skúšajúcimi (liečebná odpoveď 11,2 %).

Medián doby trvania odpovede bol 34,3 týždňov, v rozsahu hodnôt od 9,7 až 57,6 a vyšších. Podiel pacientov, u ktorých sa prejavila úplná odpoveď na liečbu, čiastočná odpoveď na liečbu alebo sa ochorenie stabilizovalo, bol 44,0 % v skupine liečenej erlotinibom oproti 27,5 % v skupine s placebom (p = 0,004).

Prínos erlotinibu vzhľadom na prežitie sa pozoroval aj u pacientov, ktorí nedosiahli objektívnu odpoveď karcinómu (na základe RECIST). Dosvedčuje to miera rizika úmrtia 0,82 (95 % IS, 0,68-0,99) u pacientov, ktorých najlepšou odpoveďou bola stabilizácia ochorenia alebo progresia ochorenia.

Podávanie erlotinibu viedlo k zlepšeniu príznakov v zmysle signifikantne predĺženej doby do zhoršenia kašľa, dušnosti a bolesti oproti placebu.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii III. fázy (MO22162 CURRENTS), v ktorej sa porovnávali dve dávky erlotinibu (300 mg voči 150 mg) u súčasných fajčiarov (priemerne 38 balení cigariet ročne) s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC v druhej línii liečby, po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie, nepreukázala dávka 300 mg erlotinibu prínos v PFS, v porovnaní s odporúčanou dávkou (7,00 voči 6,86 týždňa v uvedenom poradí).

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti boli v súlade s primárnym koncovým ukazovateľom a u pacientov liečených erlotinibom 300 mg a 150 mg denne sa nezistil žiadny rozdiel v OS (HR 1,03, 95 % IS 0,80 až 1,32). Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; avšak u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, došlo k početnému zvýšeniu výskytu vyrážky, intersticiálnej choroby pľúc a hnačky. Na základe údajov zo štúdie CURRENTS sa nepozoroval žiadny dôkaz o prínose vyššej dávky erlotinibu 300 mg v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u aktívnych fajčiarov.

Pacienti neboli do tejto štúdie zaradovaní podľa stavu EGFR mutácií. Pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2.

Karcinóm pankreasu (erlotinib podávaný súběžne s gemcitabínom v štúdii PA.3)

Účinnosť a bezpečnosť erlotinibu v kombinácii s gemcitabínom v prvej línii liečby bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s lokálne pokročilým

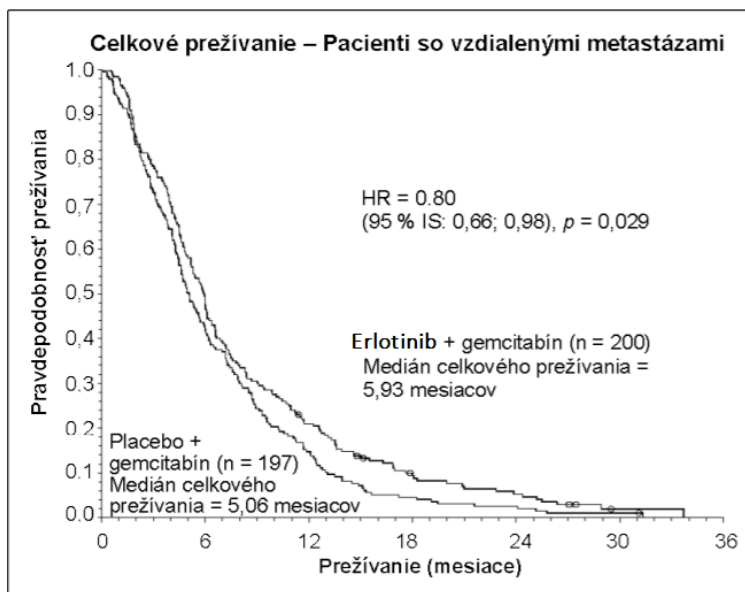
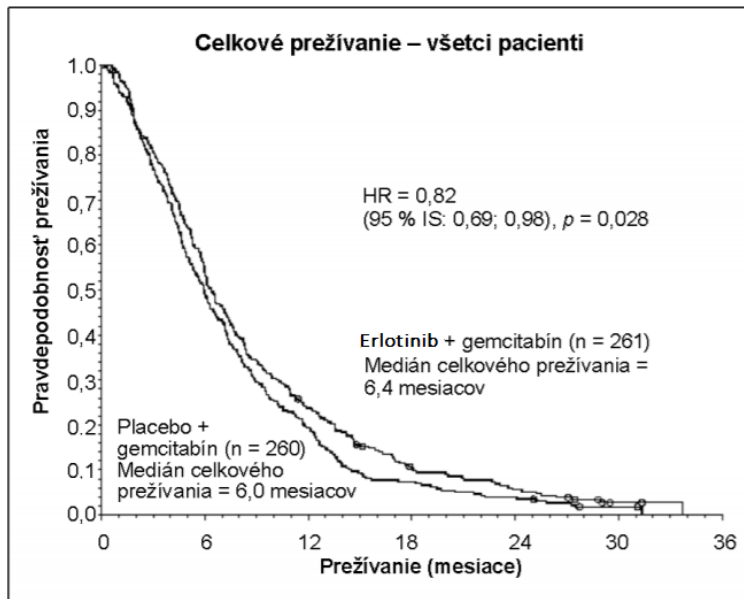
neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom pankreasu. Pacienti boli randomizovaní na užívanie erlotinibu alebo placebo jedenkrát denne pri kontinuálnom režime s gemcitabínom i.v. (1 000 mg/m², Cyklus 1 – dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 pri 8 týždňovom cykle, Cyklus 2 a nasledujúce cykly – dni 1, 8 a 15 pri 4 týždňovom cykle [schválené dávkovanie a režim pre karcinóm pankreasu pozri SPC gemcitabínu]). Erlotinib alebo placebo sa užívali perorálne jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie.

Vstupné demografické údaje a charakteristiky ochorenia pacientov boli podobné medzi obidvoma liečebnými skupinami, 100 mg erlotinibu plus gemcitabín alebo placebo plus gemcitabín, okrem mierne väčšieho počtu žien v skupine s erlotinibom/gemcitabínom v porovnaní so skupinou s placebo/gemcitabínom:

Východiskové hodnoty	Erlotinib	Placebo
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 %
Metastatická choroba na začiatku štúdie	77 %	76 %

Prežívanie v populácii pacientov s liečebným zámerom “intent-to-treat“ bolo hodnotené na základe ďalších údajov o prežívaní získaných následným sledovaním. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (výsledky pre skupinu pacientov s metastatickou a lokálne pokročilou chorobou sú odvodené z exploratívnej analýzy podskupín).

Výsledky	Erlotinib (mesiace)	Placebo (mesiace)	Δ (mesiace)	IS - Δ	HR	IS - 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
Priemer celkového prežívania	8,8	7,6	1,16	-0,05 – 2,34			
Populácia pacientov s metastatickou chorobou							
Medián celkového prežívania	5,9	5,1	0,87	-0,26 – 1,56	0,80	0,66 – 0,98	0,029
Priemer celkového prežívania	8,1	6,7	1,43	0,17 – 2,66			
Populácia pacientov s lokálne pokročilou chorobou							
Medián celkového prežívania	8,5	8,2	0,36	-2,43 – 2,96	0,93	0,65 – 1,35	0,713
Priemer celkového prežívania	10,7	10,5	0,19	-2,43 – 2,69			



V „post-hoc“ analýze, pacienti s priaznivým klinickým stavom na začiatku štúdie (nízka intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrý výkonnostný stav) môžu mať väčší prínos z liečby erlotinibom. Tento prínos je väčšinou ovplyvnený prítomnosťou nízkeho skóre bolesti.

V „post-hoc“ analýze, pacienti, ktorí užívali erlotinib, a u ktorých sa vyvinula vyrážka, mali dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa vyrážka nevyvinula (medián celkového prežívania 7,2 mesiaca oproti 5 mesiacom, HR: 0,61). U 90 % pacientov, ktorí užívali erlotinib, sa vyrážka vyvinula počas prvých 44 dní. Medián času do výskytu vyrážky bol 10 dní.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s erlotinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri indikáciách nemalobunkového karcinómu pľúc a karcinómu pankreasu (informácie o použití v pediatrickej 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 hrtanu), ktorí denne užívali 150 mg erlotinibu perorálne, sa vo vzorkách nádorového tkaniva odobratých chirurgickou excíziou na 9. deň liečby zistila priemerná koncentrácia erlotinibu 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 pečňových 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 hydrolyza vedúca k vzniku arylkarboxylovej kyseliny; a 3) aromatická hydroxylácia fenylacetylénovej 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 vykonanej 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 štúdií 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 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 štúdiu fázy I s eskaláciou dávky u pacientov s NSCLC, ktorí boli súčasnými fajčiarmi, sa vo farmakokinetickej analýze v rovnovážnom stave preukázalo zvýšenie expozície erlotinibu úmerné dávke, keď sa dávka zvýšila zo 150 mg na najvyššiu tolerovanú dávku 300 mg. V tejto štúdiu 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 bola vykonaná s využitím údajov o erlotinibe získaných 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 týchto kovariantov. Súbežné podávanie gemcitabínu nemalo žiadny vplyv na plazmatický klírens erlotinibu.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u pediatrických pacientov.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u starších pacientov.

Porucha funkcie pečene

Erlotinib sa vylučuje hlavne pečeňou. U pacientov so solídnymi nádormi a s miernou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childa-Pugha 7-9) bol geometrický priemer hodnôt AUC_{0-t} erlotinibu 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml v porovnaní s AUC_{0-t} 29 300 ng•h/ml a C_{max} 1 090 ng/ml u pacientov s primeranou funkciou pečene, vrátane pacientov s primárnym nádorom pečene alebo metastázami v pečeni. I keď bola C_{max} štatisticky významne vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve závažnej dysfunkcie 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 nežiaduce 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 boli zistené pri značne nižších než klinicky významných expozíciách.

Vzhľadom na mechanizmus účinku má erlotinib teratogénny potenciál. Údaje získané v štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch, v ktorých boli podávané dávky blízke najvyššej tolerovanej dávke a/alebo dávky toxické pre matky, preukázali reprodukčnú (embryotoxicita u potkanov, resorpcia embryí a fetotoxicita u králikov) a vývinovú (spomalený rast a znížené prežívanie mláďat u potkanov) toxicitu, 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. až 2-násobne vyššia expozícia u potkanov a 10-násobne vyššia expozícia u myši, stanovená 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

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická (E460)
hydrogenfosforečnan vápenatý
karboxymetylškrob A, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
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 opatrenia na likvidáciu

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

oPA/Al/PVC/Al blister.

Každá škatuľa 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 REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Erlotinib Zentiva 100 mg: 44/0090/20-S
Erlotinib Zentiva 150 mg: 44/0091/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024