

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Erlotinib STADA 100 mg  
Erlotinib STADA 150 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Erlotinib STADA 100 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbiu-chloridu).

*Erlotinib STADA 150 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbiu-chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom:

*Erlotinib STADA 100 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 95,93 mg monohydrátu laktózy.

*Erlotinib STADA 150 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 143,90 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

*Erlotinib STADA 100 mg filmom obalené tablety*

Biele až žltkasté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „100“ na jednej strane.

Priemer tablety je 8,9 mm ± 5 %.

*Erlotinib STADA 150 mg filmom obalené tablety*

Biele až žltkasté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „150“ na jednej strane.

Priemer tablety je 10,5 mm ± 5 %.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC):

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

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

Erlotinib STADA 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 STADA indikovaný v prípade, ak nie sú iné možnosti liečby považované za vhodné.

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

U pacientov s nádormi s imunohistochemickou (IHC) negatívnou 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 STADA v kombinácii s gemcitabínom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu.

Pri predpisovaní Erlotinibu STADA 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**

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

### Dávkovanie

#### Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc:

Vyšetrenie EGFR mutácie sa má vykonať v súlade so schválenými indikáciami (pozri časť 4.1). Odporúčaná denná dávka Erlotinibu STADA je 150 mg, ktorá sa užíva aspoň jednu hodinu pred alebo dve hodiny po požití jedla.

#### Pacienti s karcinómom pankreasu:

Odporúčaná denná dávka Erlotinibu STADA 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 STADA prehodnotiť (pozri časť 5.1).

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

Erlotinib STADA nie je dostupný v silách 25 mg a 50 mg. Na toto dávkovanie máte použiť iné lieky dostupné na trhu.

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 STADA pacientom s poruchou funkcie pečene je potrebná obozretnosť. Ak sa vyskytnú závažné nežiaduce reakcie, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Erlotinibom STADA. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5x ULN (5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN))) sa bezpečnosť a účinnosť erlotinibu neskúmali. Použitie Erlotinibu STADA 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 rozpätia) sa bezpečnosť a účinnosť erlotinibu neskúmali. Na základe farmakokinetických údajov sa predpokladá, že u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávky (pozri časť 5.2). Použitie Erlotinibu STADA u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu v schválených indikáciách nebola stanovená u pacientov vo veku do 18 rokov. Použitie Erlotinibu STADA u pediatrických pacientov sa neodporúča.

#### Fajčiari

Dokázalo sa, že fajčenie cigariet znižuje expozíciu erlotinibu o 50 – 60 %. Maximálne tolerovaná dávka erlotinibu 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, neprekročila 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 odporučiť fajčiarom, ktorí v súčasnej dobe fajčia, aby prestali fajčiť (pozri časti 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### **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, pomocou vyšetrenia nádorovej DNA buď z odobranej vzorky tkaniva alebo z voľnej cirkulujúcej DNA (cfDNA) získanej zo vzorky krvnej plazmy, podľa zaužívaných lokálnych medicínskych postupov.

Pokiaľ sa použije na vyšetrenie cfDNA test z krvnej plazmy a výsledok aktivovaných 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 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. Pri metaanalýzách 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 udalostí podobných ILD u pacientov liečených erlotinibom 0,9 %, v porovnaní s 0,4 % u pacientov v kontrolných ramenách. 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. Časté boli faktory sťažujúce posúdenie alebo faktory prispievajúce k zhoršeniu stavu, 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 %) bol pozorovaný 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 STADA 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 závažná alebo závažná hnačka sa má liečiť napr. loperamidom. V niektorých prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky. V klinických štúdiách boli dávky znižované postupne o 50 mg. Postupné znižovania dávky o 25 mg sa neskúmali. V prípade závažnej 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 hypokalémie a zlyhania obličiek (vrátane smrteľných prípadov). Niektoré prípady boli sekundárnym dôsledkom závažnej 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 prítážujúcimi 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 liečby erlotinibom boli hlásené závažné prípady liekmi vyvolaného poškodenia pečene (DILI, drug induced liver injury) vrátane hepatitídy, akútnej hepatitídy a zlyhania pečene (vrátane smrteľných prípadov). Rizikové faktory môžu zahŕňať už existujúce ochorenie pečene alebo súbežné podávanie hepatotoxických liekov. Počas liečby erlotinibom sa odporúča pravidelné testovanie funkcie pečene. Frekvencia monitorovania funkcie pečene sa má zvýšiť u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest. U pacientov, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu naznačovať poškodenie pečene, sa má vykonať rýchle klinické vyhodnotenie a meranie pečenevých testov. Podávanie erlotinibu sa má prerušiť, ak sú zmeny funkcie pečene závažné (pozri časť 4.8). Erlotinib STADA sa neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

#### Perforácia gastrointestinálneho traktu

Pacienti liečení Erlotinibom STADA 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 vredy alebo divertikulózu v anamnéze, sú vystavení zvýšenému riziku. U pacientov, u ktorých vznikne perforácia gastrointestinálneho traktu, sa má liečba Erlotinibom STADA natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

#### Bulózne a exfoliatívne kožné ochorenia

Hlásené boli bulózne, pľuzgierové a exfoliatívne kožné ochorenia, vrátane veľmi zriedkavých prípadov poukazujúcich na 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 STADA sa má prerušiť alebo ukončiť. Pacientov s bulóznymi a 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 alebo zhoršujúce sa: zápal oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť oka a/alebo začervenanie oka, je potrebné ihneď poslať na vyšetrenie k oftalmológovi. Ak sa diagnóza ulceróznej keratitídy potvrdí, liečba Erlotinibom STADA sa má prerušiť alebo ukončiť. Ak je diagnostikovaná keratitída, majú sa starostlivo zväžiť prínosy a riziká pokračovania v liečbe. U pacientov, ktorí majú v anamnéze keratitídu, ulceróznú keratitídu alebo závažnú formu syndrómu suchého oka, sa má Erlotinib STADA 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 látkami 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 STADA pri súbežnom podávaní s takýmito liekmi 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 STADA považuje za nevyhnutné, majú sa užívať aspoň 4 hodiny pred podaním dennej dávky Erlotinibu STADA alebo 2 hodiny po jej podaní.

### Pomocné látky

Laktóza: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.  
Sodík: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej 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

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<sub>max</sub>. Podobne sa zvýšila expozícia aktívnemu metabolitu, a to približne o 60 % v prípade AUC a približne o 48 % v prípade C<sub>max</sub>. 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 STADA 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 klírensu 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 klírensu 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 inhibítormi 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 antimykotikami 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 STADA viedlo k priemernej expozícii erlotinibu (AUC) zodpovedajúcej 57,5 % hodnoty expozície dosiahnutej po podaní jednorazovej 150 mg dávky Erlotinibu STADA bez rifampicínu. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Erlotinibu STADA s induktormi CYP3A4. U pacientov, u ktorých je potrebná súbežná liečba Erlotinibom STADA 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 STADA 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 STADA 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 nefajčiarimi zistilo významné 2,8-násobné zníženie  $AUC_{inf}$ , 1,5-násobné zníženie  $C_{max}$  a 9-násobné zníženie plazmatickej koncentrácie za 24 hodín od podania dávky. Preto je potrebné odporučiť pacientom, ktorí stále fajčia, aby prestali fajčiť ešte pred začiatkom liečby Erlotinibom STADA, pretože inak budú plazmatické koncentrácie erlotinibu 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 P-glykoproteín, transportný proteín prenášajúci liečivo. 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 polčasu. Súbežné podanie Erlotinibu STADA 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 STADA pri súbežnom podávaní s takýmito látkami kompenzovalo pokles expozície. Keď sa však podanie Erlotinibu STADA 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 hladinám. Celkovo je možné zhrnúť, že je potrebné vyhnúť sa podávaniu erlotinibu v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Ak sa použitie antacid počas liečby Erlotinibom STADA považuje za nevyhnutné, majú sa užívať aspoň 4 hodiny pred podaním dennej dávky Erlotinibu STADA alebo 2 hodiny po jej podaní. Ak sa uvažuje o použití ranitidínu, jeho podávanie sa má časovo rozvrhnúť; t. j. Erlotinib STADA 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  $AUC_{0-48}$  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 funkcia 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  $C_{max}$  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 STADA. 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 materského mlieka. Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv erlotinibu na tvorbu mlieka alebo na jej prítomnosť v materskom mlieku. Keďže riziko poškodenia dojčeného dieťaťa nie je známe, má sa matkám odporučiť, aby počas liečby Erlotinibom STADA a počas nasledujúcich minimálne 2 týždňov od jej poslednej dávky nedojčili.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali poruchu 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**

Hodnotenie bezpečnosti erlotinibu vychádza z údajov zozbieraných od viac ako 1 500 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.

Výskyt nežiaducich reakcií na liek (adverse drug reactions, ADR) z klinických skúšaní s erlotinibom, v ktorých sa podával samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou, bol zhrnutý podľa stupňa toxicity, na základe kritérií Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) a je uvedený v tabuľke 1. Uvedené ADRs boli hlásené u najmenej 10 % pacientov (v skupine s erlotinibom) a vyskytovali sa častejšie ( $\geq 3\%$ ) u pacientov liečených erlotinibom, než v ramene s porovnávacou liečbou. Ďalšie ADRs, vrátane tých, ktoré boli zozbierané z iných štúdií, sú uvedené v tabuľke 2.

Nežiaduce reakcie zozbierané z klinických skúšaní (tabuľka 1) a ďalšie nežiaduce účinky (tabuľka 2) 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.

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc (Erlotinib STADA podávaný v monoterapii):

##### Prvá línia liečby pacientov s EGFR mutáciami

V otvorenej, randomizovanej štúdií III. fázy ML20650 vykonanej u 154 pacientov bola bezpečnosť Tarcevy v prvej línii liečby pacientov s NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR hodnotená u 75 pacientov; u týchto pacientov neboli zaznamenané nové bezpečnostné signály.

Najčastejšie pozorovanými ADRs u pacientov liečených erlotinibom v štúdií ML20650 boli vyrážka (80 %) a hnačka (57 %) rôzneho stupňa závažnosti, najčastejšie sa vyskytoval stupeň závažnosti 1/2,



bez nutnosti lekárskeho zásahu. Vyrážky 3. stupňa závažnosti sa vyskytli u 9 % pacientov a hnačka 3. stupňa závažnosti u 4 % pacientov. Nezaznamenal sa žiaden výskyt vyrážky alebo hnačky 4. stupňa závažnosti. Výskyt vyrážky a hnačky viedol k ukončeniu liečby erlotinibom u 1 % pacientov. Úprava dávkovania (prerušenie alebo zníženie) z dôvodu vyrážky bola potrebná u 11% pacientov a z dôvodu hnačky u 7 % pacientov.

#### 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, pričom sa neodhalili žiadne nové bezpečnostné signály.

Najčastejšie ADRs pozorované u pacientov liečených erlotinibom v štúdiách BO18192 a BO25460 boli vyrážka (BO18192: všetky stupne u 49,2 % a 3. stupeň závažnosti u 6,0 % pacientov; BO25460: všetky stupne u 39,4 % a 3. stupeň závažnosti u 5,0 % pacientov) a hnačka (BO18192: všetky stupne u 20,3 % pacientov, 3. stupeň u 1,8 % pacientov; BO25460: všetky stupne u 24,2 % pacientov, 3. stupeň: 2,5% pacientov). V žiadnej zo štúdií sa nezaznamenal výskyt vyrážky alebo hnačky 4. stupňa závažnosti. V štúdiu BO18192 viedla vyrážka k ukončeniu liečby erlotinibom u 1 % pacientov, výskyt hnačky mal za následok ukončenie liečby erlotinibom u < 1 % pacientov, kým v štúdiu BO25460 kvôli vyrážke alebo hnačke neukončil liečbu žiadny pacient. V štúdiu BO18192 bola potrebná úprava dávkovania (prerušenie alebo zníženie) z dôvodu vyrážky u 8,3 % pacientov, z dôvodu hnačky u 3 % pacientov a v štúdiu BO25460 to bolo z dôvodu vyrážky u 5,6 % pacientov a u 2,8 % pacientov z dôvodu hnačky.

#### Druhá a ďalšie línie liečby

V randomizovanej dvojito zaslepenej štúdiu (BR.21: erlotinib podávaný v druhej línii liečby) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek vyrážka (75 %) a hnačka (54 %). Vo väčšine prípadov boli 1./2. stupňa závažnosti a dali sa zvládnuť bez lekárskeho zásahu. Vyrážka 3./4. stupňa a hnačka 3./4. stupňa sa v uvedenom poradí vyskytli u 9 % a 6 % pacientov liečených erlotinibom a obe viedli k predčasnemu ukončeniu štúdie u 1 % pacientov. Zníženie dávky bolo kvôli vyrážke potrebné u 6 % pacientov a kvôli hnačke u 1 % pacientov. V štúdiu BR.21 bol medián času do nástupu vyrážky 8 dní a medián času do nástupu hnačky bol 12 dní.

Vyrážka sa zvyčajne prejavuje vo forme miernej alebo stredne závažnej erytematóznej a papulopustulózneho vyrážky, ktorá sa môže vyskytnúť alebo zhoršiť na miestach vystavených slnku. Odporúča sa, aby pacienti, ktorí sa vystavujú slnku, nosili ochranný odev a/alebo používali prípravky na opaľovanie (napr. s obsahom minerálov).

#### Karcinóm pankreasu (Erlotinib STADA podávaný súbežne s gemcitabínom):

Najčastejšie nežiaduce reakcie zistené v pivotnej štúdiu PA.3 u pacientov s karcinómom pankreasu liečených erlotinibom 100 mg a gemcitabínom boli únava, vyrážka a hnačka. V skupine s erlotinibom a gemcitabínom boli vyrážka 3./4. stupňa a hnačka 3./4. stupňa jednotlivo hlásené u 5 % pacientov. Medián času do nástupu vyrážky bol 10 dní a medián času do nástupu hnačky bol 15 dní. Vyrážka a hnačka jednotlivo viedli k zníženiam dávky u 2 % pacientov a boli dôvodom predčasného ukončenia štúdie až u 1 % pacientov liečených erlotinibom a gemcitabínom.

Tabuľka 1: ADRs vyskytujúce sa u  $\geq 10$  % pacientov v štúdiách BR.21 (liečených erlotinibom) a PA.3 (liečených erlotinibom plus gemcitabínom) a ADRs vyskytujúce sa častejšie ( $\geq 3\%$ ) ako pri placebe v štúdiách BR. 21 (liečených erlotinibom) a PA.3 (liečba erlotinibom plus gemcitabínom)

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib (BR.21) N = 485			Erlotinib (PA.3) N = 259			kategória frekvencie najvyššieho výskytu
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4	

<b>Preferované pomenovanie podľa MedDRA</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<i>Infekcie a nákazy</i> Infekcia*	24	4	0	31	3	< 1	veľmi časté
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i> Anorexia Pokles telesnej hmotnosti	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	veľmi časté veľmi časté
<i>Poruchy oka</i> Suchá keratokonjunktivitída Konjunktivitída	12 12	0 < 1	0 0	- -	- -	- -	veľmi časté veľmi časté
<i>Psychické poruchy</i> Depresia	-	-	-	19	2	0	veľmi časté
<i>Poruchy nervového systému</i> Neuropatia Bolesť hlavy	- -	- -	- -	13 15	1 < 1	< 1 0	veľmi časté veľmi časté
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> Dýchavičnosť Kašeľ	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	veľmi časté veľmi časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> Hnačka** Nauzea Vracanie Stomatitída Abdominálna bolesť Dyspepsia Plynatosť	54 33 23 17 11 - -	6 3 2 < 1 2 -	< 1 0 < 1 < 1 -	48 - - 22 - 17 13	5 - - < 1 - < 1 0	< 1 - - 0 - 0 0	veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> Vyrážky*** Pruritus Suchá koža Alopécia	75 13 12 -	8 < 1 0 -	< 1 0 0 -	69 - - 14	5 - - 0	0 - - 0	veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> Únava Pyrexia Stuhnutosť	52 - -	14 - -	4 - -	73 36 12	14 3 0	2 0 0	veľmi časté veľmi časté veľmi časté

\* Závažné infekcie s neutropéniou alebo bez nej zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu.

\*\* Môže viesť k dehydratácii, hypokalémii a zlyhaniu obličiek.

\*\*\* Vyrážka zahŕňala akneiformnú dermatitídu.

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií podľa kategórií frekvencie výskytu:

Orgánový systém	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme <sup>8</sup>
<i>Poruchy oka</i>		Keratitída Konjunktivitída <sup>1</sup>	Zmeny mihalníc <sup>2</sup>		Perforácia rohovky, ulcerácia rohovky, uveitída	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Epistaxa	Intersticiálna choroba pľúc (ILD) <sup>3</sup>			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Hnačka <sup>7</sup>	Krvácanie do gastrointestinálneho traktu <sup>4,7</sup>	Perforácie gastrointestinálneho traktu <sup>7</sup>	Pneumatóza čriev		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Abnormálne výsledky funkčných pečenejových testov <sup>5</sup>			Zlyhanie pečene <sup>6</sup> , hepatitída		Akútna hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Vyrážka	Alopécia, suchá koža <sup>1</sup> , paronychia, folikulitída, akné/akneiformná dermatitída, kožné trhliny	Hirsutizmus, zmeny obočia, lánavosť a strata nechťov, mierne kožné reakcie ako hyperpigmentácia	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Stevensov-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza <sup>7</sup>	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Renálna insuficiencia <sup>1</sup>	Nefritída <sup>1</sup> Proteinúria <sup>1</sup>			

<sup>1</sup> V klinickej štúdií PA.3.<sup>2</sup> Vrátane dovnútra rastúcich mihalníc, nadmerného rastu a zhutnutia mihalníc.<sup>3</sup> Vrátane smrteľných prípadov u pacientov, ktorým bol erlotinib podávaný na liečbu NSCLC alebo iných pokročilých solídnych nádorov (pozri časť 4.4). Vyšší výskyt bol pozorovaný u pacientov japonského pôvodu (pozri časť 4.4).<sup>4</sup> V klinických štúdiách sa niektoré prípady dávali do súvislosti so súbežným podávaním warfarínu a niektoré so súbežným podávaním NSAID (pozri časť 4.5).<sup>5</sup> Vrátane zvýšených hladín alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu. Ich výskyt bol veľmi častý v klinickej štúdií PA.3 a častý v klinickej štúdií BR.21. Vo väčšine prípadov boli mierne až stredne závažné, mali prechodný charakter alebo súviseli s pečenejovými metastázami.<sup>6</sup> Vrátane smrteľných prípadov. Rizikovými faktormi môžu byť predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba (pozri časť 4.4).<sup>7</sup> Vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.4).<sup>8</sup> Nemožno odhadnúť z dostupných údajov.**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 **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Jednorazové perorálne dávky Erlotinibu STADA do 1 000 mg podané zdravým jedincom a do 1 600 mg podané onkologickým pacientom boli dobre znášané. Opakované podávanie 200 mg dávky dvakrát denne bolo u zdravých jedincov zle znášané 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 STADA 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.

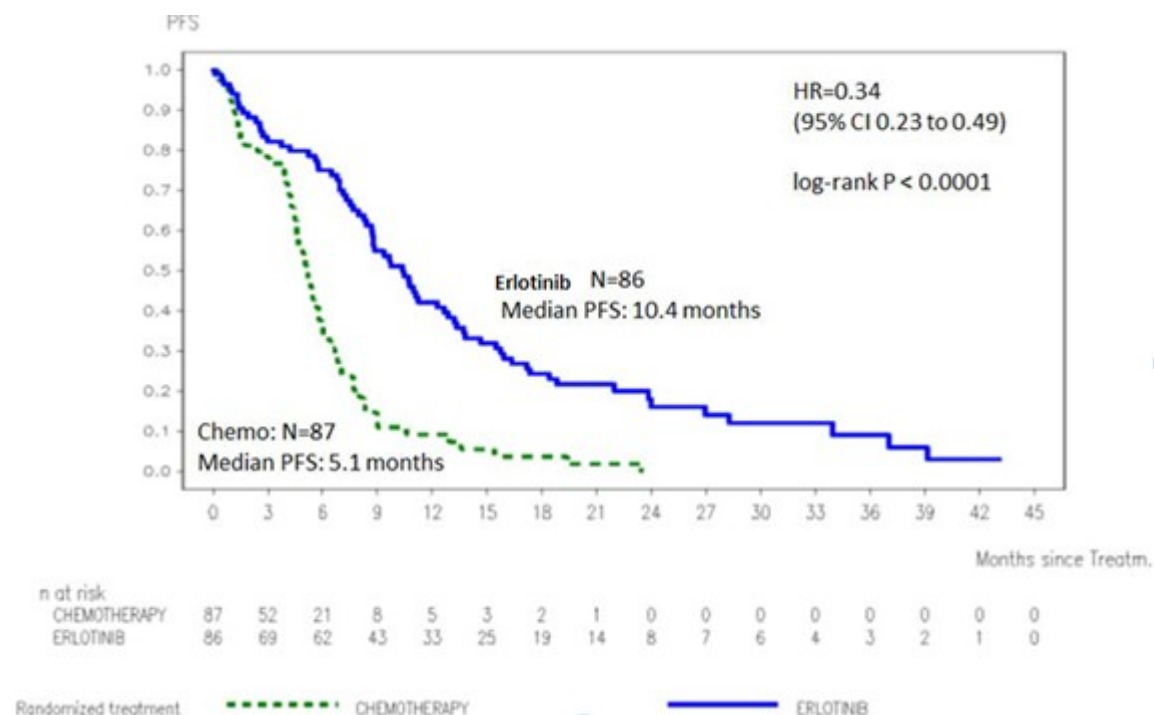
### Klinická účinnosť

- 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 5.

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



pomer rizík (HR) = 0,34 (95 % IS: 0,23 až 0,49); log-rank p < 0,0001; Erlotinib n = 86; Medián PFS: 10,4 mesiacov; Chemoterapia: n = 87; Medián PFS: 5,1 mesiacov; Mesiace od začiatku liečby (Months since Treatm.); počet osôb v riziku (n at risk); CHEMOTERAPIA (CHEMOTHERAPY), ERLOTINIB; Randomizovaná liečba (Randomized treatment)

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

		Erloti- nib	Chemo- terapia	Pomer rizík (95 % IS)	p-hodnota
Vopred plánovaná predbežná analýza (vykonaná po získaní 35 % údajov potrebných na analýzu celkového prežívania) (n = 153)		n = 77	n = 76		
	Primárny cieľový ukazovateľ: prežívanie bez progresie ochorenia (PFS, medián v mesiacoch)* Hodnotenie skúšajúcim lekárom**	9,4	5,2	0,42 [0,27 – 0,64] 0,47	p < 0,0001 p = 0,003
	Nezávislé hodnotenie**	10,4	5,4	[0,27 – 0,78]	
	Najlepší celkový počet odpovedí (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
Uzávierka zberu údajov: august 2010	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 = 86	n = 87		
	PFS (medián v mesiacoch), Hodnotenie 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

(n = 173) Uzavierka zberu údajov: január 2011	OS (mesiace)	19,3	19,5	1,04 [0,65 – 1,68]	p = 0,8702
Aktualizovaná analýza (vykonaná po získaní 62 % údajov potrebných na analýzu celkového prežívania) (n = 173) Uzavierka zberu údajov: apríl 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 (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 prekřížení, a to u 82 % pacientov v skupine s chemoterapiou, ktorým bola následne podávaná liečba inhibítormi tyrozínkinázy EGFR, pričom všetkým pacientom s výnimkou 2 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 nasadenej 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 ukazovateli, 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, 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. 93 % 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 mesiacov v skupine s erlotinibom (95 % IS: 5,5 až 7,8 mesiacov) v porovnaní so 4,7 mesiacmi v skupine s placebom (95 % IS: 4,1 až 6,3 mesiacov).

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 u 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 spinocelulárnym karcinómom (HR = 0,67, 95 % IS: 0,5 – 0,9), ale nie u pacientov s inými histologickými nálezmi (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 < 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 fajčiarmi 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 pharmDx na stanovenie EGFR, pričom negativita EGFR bola definovaná ako značenie prítomné u menej 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 týždňov v skupine s erlotinibom (95 % IS: 8,4 až 12,4 týždňov) v porovnaní s 8,0 týždňami v skupine s placebom (95 % IS: 7,9 až 8,1 týždňov).

Výskyt 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 týždňov, v rozmedzí 9,7 až 57,6+ týždňov. 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 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 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 8 týždňového cyklu; 2. cyklus a následné cykly - 1., 8. a 15. deň 4 týždňového 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 liečenými skupinami – jedna skupina dostávala 100 mg erlotinibu a gemcitabín alebo druhá skupina dostávala placebo a gemcitabín - s výnimkou mierne vyššieho podielu žien v skupine s erlotinibom/gemcitabínom v porovnaní so skupinou s placebom/gemcitabínom:

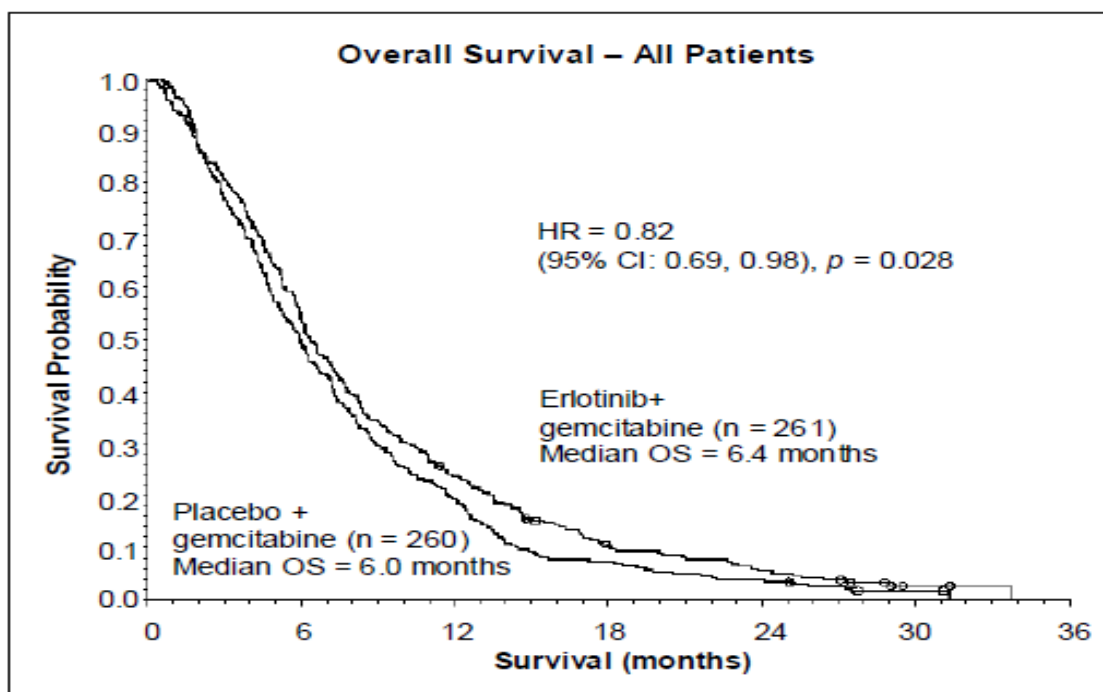
<b>Východiskové charakteristiky</b>	<b>Erlotinib</b>	<b>Placebo</b>
Ženy	51 %	44 %
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 0	31 %	32 %
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 1	51 %	51 %
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 2	17 %	17 %



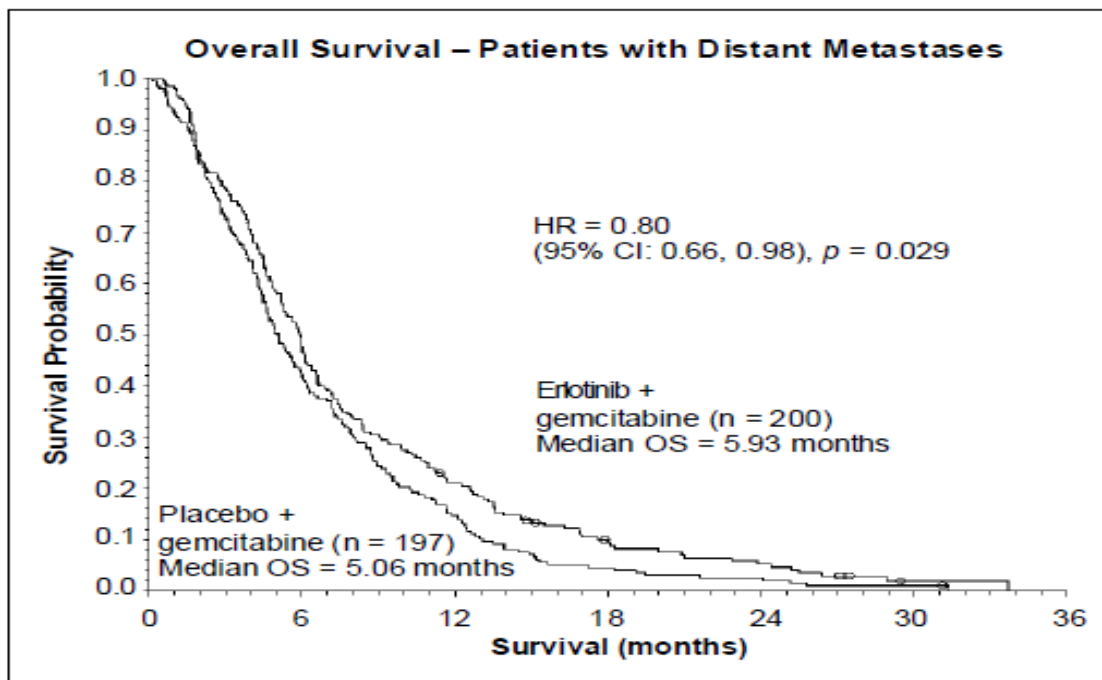
Metastatické ochorenie pri zaradení do štúdie	77 %	76 %
---	------	------

Prežívanie 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 lokálne pokročilým ochorením sú odvodené z exploračnej analýzy podskupín).

Výsledný ukazovateľ	Erlotinib (mesiace)	Placebo (mesiace)	$\Delta$ (mesiace)	IS pre $\Delta$	HR	IS pre HR	<i>p</i> -hodnota
Celková populácia							
Medián celkového prežívania	6,4	6,0	0,41	- 0,54 – 1,6 4	0,82	0,69 – 0,9 8	0,028
Priemerná dĺžka celkového prežívania	8,8	7,6	1,16	- 0,05 – 2,3 4			
Populácia s metastatickým ochorením							
Medián celkového prežívania	5,9	5,1	0,87	- 0,26 – 1,5 6	0,80	0,66 – 0,9 8	0,029
Priemerná dĺžka celkového prežívania	8,1	6,7	1,43	0,17 – 2,6 6			
Populácia s lokálne pokročilým ochorením							
Medián celkového prežívania	8,5	8,2	0,36	- 2,43 – 2,9 6	0,93	0,65 – 1,3 5	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 mesiacov (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 prežívania (Survival Probability); Prežívanie (mesiace) (Survival (months)); Placebo + gemcitabín (Placebo + gemcitabine); Medián OS (Median OS) = 5,06 mesiacov (5.06 months); Erlotinib + gemcitabín (Erlotinib + gemcitabine); Medián OS (Median OS) = 5,93 mesiacov (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 mesiacov 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 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 zdánlivý 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 perorálnu dávku erlotinibu, sa vo vzorkách nádorového tkaniva odobratých chirurgickou excíziou na 9. deň liečby zistila priemerná koncentrácia erlotinibu 1 185 ng/g tkaniva. To celkovo zodpovedá priemerne 63 % (rozmedzie 5 – 161 %) maximálnej rovnovážnej koncentrácie erlotinibu zistenej v plazme. Primárne aktívne metabolity boli prítomné v nádorovom tkanive v priemernej koncentrácii 160 ng/g tkaniva, čo celkovo zodpovedá priemerne 113 % (rozmedzie 88 – 130 %) maximálnej rovnovážnej koncentrácie primárnych metabolitov zistenej v plazme. 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 pečenejých 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 fenylicetylénovej 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 v osobitných skupinách 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 fajčenie v súčasnosti. 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 nefajčiarmi a zdravými vtedajšími fajčiarmi 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 vtedajších 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 štúdií fázy I s eskaláciou dávky u pacientov s NSCLC, ktorí boli vtedajšími 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 štúdií sa u vtedajších 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 o erlotinibe 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.

#### 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**

Nežiaduce účinky dlhodobého podávania zistené aspoň u jedného živočíšneho druhu alebo aspoň v jednej štúdií 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 sa zistili pri expozíciách značne nižších ako sú klinicky významné expozície.

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) 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. 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)  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
stearát horečnatý (E470b)

### *Obal tablety:*

polyvinylalkohol (E1203)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
mastenec (E553b)  
kyselina metakrylová s etylakrylátom 1:1, kopolymér typ A  
hydrogenuhličitan sodný

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Hliníkové – OPA/ALU/PVC blistre po 30, 90 a 100 tabliet alebo hliníkové – OPA/ALU/PVC perforované blistre s jednotlivými dávkami po 30x1, 90x1 alebo 100x1 tablete balené do papierových škatuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Erlotinib STADA 100 mg: 44/0211/17-S  
Erlotinib STADA 150 mg: 44/0212/17-S

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

Dátum prvej registrácie: 19. júla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. septembra 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023