

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Erlotinib Sandoz 100 mg  
Erlotinib Sandoz 150 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 91,14 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 136,71 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

#### 100 mg filmom obalené tablety

Biela až bledožltá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrytým „100“ na jednej strane.  
Priemer 8,9 mm  $\pm$  5 %.

#### 150 mg filmom obalené tablety

Biela až bledožltá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrytým „150“ na jednej strane.  
Priemer 10,5 mm  $\pm$  5 %.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC):

Erlotinib Sandoz je indikovaný na liečbu v prvej línii pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami receptora pre epidermálny rastový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

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

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

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

U pacientov s karcinómami s imunohistochemickou (IHC) negativitou na receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) sa nepreukázal žiadny prínos z hľadiska prežívania ani iné klinicky významné účinky liečby (pozri časť 5.1).

Karcinóm pankreasu:

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

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

U pacientov s lokálne pokročilým ochorením sa nepreukázali žiadne výhody vzhľadom na prežívanie.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba Erlotinibom Sandoz má prebiehať 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 Sandoz je 150 mg, ktorá sa užíva najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

Pacienti s karcinómom pankreasu:

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

Ak je nevyhnutné upraviť dávkovanie, dávka sa má znižovať po 50 mg (pozri časť 4.4).

Erlotinib Sandoz je dostupný v silách 100 mg a 150 mg. Pri znižovaní dávky použite sily a liekové formy iného erlotinibu dostupného na trhu.

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 (Childovo-Pughovo skóre 7-9) podobná ako u pacientov s primeranou funkciou pečene, je pri podávaní Erlotinibu Sandoz pacientom s poruchou funkcie pečene potrebná zvýšená opatrnosť. Pri výskyte závažných nežiaducich reakcií sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Erlotinibom Sandoz. Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN)). Erlotinib Sandoz sa neodporúča používať u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (pozri časť 5.2).

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

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu v schválených indikáciách nebola stanovená u pacientov vo veku do 18 rokov. Pediatrickým pacientom sa neodporúča podávať Erlotinib Sandoz.

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

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Hodnotenie stavu mutácie EGFR

Pri zvažovaní podávania Erlotinibu Sandoz 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 špecifikovaným 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 u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. Rozsah 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 solidných karcinómov boli hlásené prípady podobné intersticiálnu chorobu pľúc (ILD) vrátane smrteľných prípadov. V pivotnej štúdií BR.21 zameranej na NSCLC bol výskyt prípadov ILD (0,8 %) rovnaký v skupine, ktorá dostávala placebo, ako v skupine, ktorá dostávala erlotinib. V meta-analýze randomizovaných klinických štúdií zameraných na NSCLC (s výnimkou štúdií fázy I a jednoramenných štúdií fázy II, kvôli chýbajúcim kontrolným skupinám) bol výskyt udalostí podobných IDL 0,9 % v skupine s erlotinibom oproti 0,4 % v kontrolnej skupine. V štúdií karcinómu pankreasu, v ktorej sa erlotinib podával v kombinácii s gemcitabínom bola incidencia prípadov podobných IDL 2,5 % v skupine liečenej s erlotinibom a gemcitabínom oproti 0,4 % v skupine s placebom a gemcitabínom. Celkový výskyt u pacientov liečených erlotinibom vo všetkých štúdiách (vrátane nekontrolovaných štúdií a štúdií so súčasným podávaním chemoterapie) je približne 0,6 % v porovnaní s 0,2 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. Hlásené diagnózy u pacientov, u ktorých bolo podozrenie na prípady podobné ILD, zahŕňali pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, hypersenzitívnu pneumonitídu, intersticiálnu pneumóniu, intersticiálnu chorobu pľúc, 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 posúdenie alebo prispievajúce k vzniku uvedených udalostí ako napríklad súbežná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, už existujúce ochorenie parenchýmu pľúc, metastické 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 Sandoz prerušiť až do vyhodnotenia diagnózy.

Pacienti liečení súbežne s erlotinibom a gemcitabínom sa majú pozorne sledovať pre možnosť vzniku toxicity podobnej ILD. Ak je diagnostikovaná ILD, liečba Erlotinibom Sandoz sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba, ak je to potrebné (pozri časť 4.8).

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

Približne u 50 % pacientov, ktorí dostávali erlotinib, sa vyskytla hnačka (vrátane veľmi zriedkavých prípadov s fatálnym následkom) a stredne závažná alebo závažná 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 Sandoz 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 závažnej 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 (zvlášť súbežná chemoterapia a iné lieky, 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 smrteľného). Medzi rizikové faktory môžu patriť predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba. Počas liečby Erlotinibom Sandoz sa odporúča pravidelné vyšetrenie pečeneových 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 pečeneové testy. Pri závažných zmenách pečeneových funkcií sa má podávanie Erlotinibu Sandoz prerušiť (pozri časť 4.8). Erlotinib Sandoz sa neodporúča podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

#### Gastrointestinálna perforácia

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

#### Bulózne a exfoliatívne kožné ochorenia

Hlásené boli bulózne, pľuzgierové a exfoliatívne kožné ochorenia, vrátane veľmi zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktoré boli v niektorých prípadoch fatálne (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví závažné bulózne, pľuzgierové alebo exfoliatívne ochorenie, liečba Erlotinibom Sandoz sa má prerušiť alebo ukončiť. Pacienti s bulóznymi a exfoliatívnymi kožnými ochoreniami sa majú vyšetriť na prítomnosť kožných infekcií 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: zápaly oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť očí a/alebo začervenanie očí, treba bezodkladne poslať k oftalmológovi. Ak sa diagnóza keratitídy s tvorbou vredov potvrdí, liečba Erlotinibom Sandoz sa má prerušiť alebo ukončiť. Ak je keratitída diagnostikovaná, majú sa starostlivo zväžiť prínosy a riziká pokračovania liečby. Erlotinib Sandoz sa má používať s opatrnosťou

u pacientov s anamnézou keratitídy, keratitídou s tvorbou vredov alebo závažného syndrómu 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 viesť k jeho zvýšenej toxicite. 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 (GI) traktu, ako napríklad inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H<sub>2</sub> a antacidá, môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Zvyšovanie dávky Erlotinibu Sandoz pri súbežnom podávaní s takýmito liekmi pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Erlotinib Sandoz sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Účinky súbežného podávania erlotinibu s antagonistami H<sub>2</sub> a antacidami nie sú známe; pravdepodobné je však zníženie biologickej dostupnosti. Preto sa nemajú používať tieto kombinácie (pozri časť 4.5). Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Erlotinibom Sandoz, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní dennej dávky Erlotinibu Sandoz.

#### Erlotinib Sandoz obsahuje laktózu a sodík.

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 každej 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 CYP substráty

Erlotinib je silný inhibítor CYP1A1, stredne silný inhibítor CYP3A4 a CYP2C8, ako aj silný inhibítor glukuronidácie pôsobením 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, stredne silným inhibítorom CYP1A2, zvýšila sa expozícia erlotinibu [AUC] o 39 %, hoci sa nezistila štatisticky významná zmena C<sub>max</sub>. Podobne, expozícia aktívnemu metabolitu zvýšila AUC asi o 60 % a C<sub>max</sub> asi o 48 %. Klinický význam tohto zvýšenia 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 súvisiace s erlotinibom.

Predchádzajúce alebo súbežné podávanie erlotinibu nevedlo k zmenám klírensu prototypických substrátov CYP3A4 midazolamu a erytromycínu, ale zrejme viedlo k zníženiu perorálnej biologickej dostupnosti midazolamu až o 24 %. V inej klinickej štúdii sa preukázalo, že pri súbežnom podávaní erlotinib neovplyvňuje farmakokinetiku paklitaxelu, ktorý je substrátom CYP3A4/2C8. Významné interakcie na úrovni klírensu s inými CYP3A4 substrátmi 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 s 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 sprostredkovaný 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, najmä 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 dosiahnutej po jednorazovom podaní 150 mg erlotinibu bez súbežného podania rifampicínu. Erlotinib Sandoz sa preto nemá podávať súbežne s induktormi CYP3A4. U pacientov, ktorí potrebujú súbežnú liečbu Erlotinibom Sandoz a silným induktorom CYP3A4, ako je napríklad rifampicín, sa má zvážiť zvýšenie dávky na 300 mg, za súčasného pozorného monitorovania bezpečnosti (vrátane sledovania renálnych a pečenej funkcie 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 pozornom 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 liečivá 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 (medzinárodného normalizovaného pomeru) a krvácaným stavom, ktoré boli v niektorých prípadoch fatálne. U pacientov, ktorí užívajú kumarínové antikoagulanciá, sa majú pravidelne sledovať zmeny protrombínového času alebo INR.

#### Erlotinib a statíny

Kombinovaná liečba Erlotinibom Sandoz a 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 od podania erlotinibu fajčiarom v porovnaní s nefajčiarimi (pozri časť 5.2). Preto sa má pacientom, ktorí stále fajčia, odporučiť, aby prestali fajčiť už pred začiatkom liečby Erlotinibom Sandoz, pretože inak môžu byť plazmatické koncentrácie erlotinibu znížené.

Na základe údajov zo štúdie CURRENTS neboli pozorované žiadne dôkazy o prínose vyššej dávky erlotinibu 300 mg v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u aktívnych fajčiarov. Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, sa však vyskytol početný nárast výskytu vyrážky, intersticiálneho ochorenia pľúc a hnačky (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

#### Erlotinib a inhibítory P-glykoproteínu

Erlotinib je substrátom pre transportér aktívnych látok - 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. toxické pôsobenie na CNS 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 %. Nezistila sa žiadna zmena v  $t_{max}$  alebo v polčase. Súbežné podanie erlotinibu s 300 mg ranitidínu, antagonistom H<sub>2</sub>-receptora, znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 33 % a maximálnu koncentráciu [ $C_{max}$ ] o 54 %. Zvyšovanie dávky Erlotinibu Sandoz pri súbežnom podávaní s takýmito liečivami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Ak sa však podávanie erlotinibu časovo rozvrhlo tak, že sa užíval 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 neskúmala, ale absorpcia môže byť zhoršená a môže viesť k nižším plazmatickým hladinám. Súhrnne, erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Erlotinibom Sandoz, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní dennej dávky Erlotinibu Sandoz. Ak sa uvažuje o použití ranitidínu, má sa užívanie časovo prispôbiť; t.j. Erlotinib Sandoz sa musí užiť najmenej 2 hodiny pred alebo 10 hodín po podaní dávky ranitidínu.

#### Erlotinib a gemcitabín

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

#### Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentrácie platiny. V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu k zvýšeniu celkového AUC<sub>0-48</sub> platiny o 10,6 %. I keď je rozdiel štatisticky významný, takéto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné. 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 koncentrácie 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, ktoré poukazujú na 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. Nežiaduci účinok na graviditu sa však nedá vylúčiť, keďže štúdie na potkanoch a králikoch preukázali zvýšenú úmrtnosť embryí/plodov (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku treba upozorniť, že by nemali otehotnieť počas užívania Erlotinibu Sandoz. Počas liečby a najmenej 2 týždne po jej ukončení treba používať vhodné antikoncepčné 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. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie vplyvu erlotinibu na produkciu mlieka alebo na jeho prítomnosť v materskom mlieku. Vzhľadom k tomu, že potenciálne škodlivý vplyv na dojčatá nie je známy, má sa matkám odporučiť, aby počas liečby erlotinibom a najmenej 2 týždne po poslednej dávke, nedojčili.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali poškodenie fertility. Nežiaduci účinok na graviditu sa však nedá vylúčiť, keďže štúdie na potkanoch a králikoch 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**

Hodnotenie bezpečnosti erlotinibu je založené na údajoch získaných u viac ako 1 500 pacientov, ktorým bola podaná aspoň jedna 150 mg dávka erlotinibu v monoterapii a u viac ako 300 pacientov, ktorým bola podaná 100 mg alebo 150 mg dávka erlotinibu v kombinácii s gemcitabínom.

Výskyt nežiaducich reakcií z klinických štúdií u pacientov liečených erlotinibom v monoterapii alebo erlotinibom v kombinácii s chemoterapiou, je zhrnutý podľa stupňa toxicity určeného pomocou Všeobecných kritérií toxicity Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) v tabuľke 1. Uvedené nežiaduce reakcie boli tie, ktoré boli hlásené najmenej u 10% pacientov (v skupine s erlotinibom) a vyskytli sa častejšie ( $\geq 3\%$ ) u pacientov liečených erlotinibom ako v komparatívnom ramene. Ďalšie nežiaduce účinky, vrátane tých z iných štúdií, sú zhrnuté v tabuľke 2.

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (tabuľka 1) a ďalšie nežiaduce reakcie (tabuľka 2) sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA terminológie. Nasledujúce termíny sa používajú na klasifikovanie nežiaducich účinkov podľa frekvencie výskytu:

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 každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Erlotinib Sandoz podávaný v monoterapii):

#### Prvá línia liečby pacientov s EGFR mutáciami

V otvorenej, randomizovanej štúdií fázy III, ML20650, ktorá sa uskutočnila u 154 pacientov, sa bezpečnosť erlotinibu v prvej línii liečby NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR hodnotila u 75 pacientov; u týchto pacientov sa nezistili žiadne nové bezpečnostné signály.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených erlotinibom v štúdií ML20650 boli vyrážka (akéhokoľvek stupňa u 80 %) a hnačka (akéhokoľvek stupňa u 57 %), pričom vo väčšine prípadov boli 1./2. stupňa závažnosti a dali sa zvládnuť bez lekárskeho zásahu. Vyrážka 3. stupňa sa vyskytla u 9 % pacientov a hnačka 3. stupňa sa vyskytla u 4 % pacientov. Vyrážka alebo hnačka 4. stupňa sa nezistila. Tak vyrážka, ako aj hnačka viedla k ukončeniu liečby erlotinibom u 1 % pacientov. Úpravy dávky (prerušenie podávania alebo zníženie dávky) boli kvôli vyrážke potrebné u 11 % pacientov a kvôli hnačke u 7 %.

#### Udržiavacia liečba



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

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených erlotinibom v štúdiách BO18192 a BO25460 boli vyrážka (v štúdiu BO18192: všetkých stupňov 49,2%, 3. stupňa: 6,0%; v štúdiu BO25460: všetkých stupňov 39,4%; 3. stupňa: 5,0%) a hnačka (v štúdiu BO18192: všetkých stupňov 20,3%, 3. stupňa: 1,8%; v štúdiu BO25460: všetkých stupňov 24,2%, 3. stupňa: 2,5%). V ani jednej zo štúdií sa nezistila vyrážka alebo hnačka 4. stupňa. V štúdiu BO18192 viedla vyrážka k ukončeniu liečby erlotinibom u 1 % pacientov a hnačka u < 1 % pacientov, zatiaľ čo v štúdiu BO25460 nebola vyrážka alebo hnačka dôvodom ukončenia liečby u žiadneho pacienta. V štúdiu BO18192 boli úpravy dávky (prerušenie podávania alebo zníženie dávky) kvôli vyrážke potrebné u 8,3 % pacientov a kvôli hnačke u 3 % a v štúdiu BO25460 boli potrebné u 5,6 % pacientov kvôli vyrážke a u 2,8 % pacientov kvôli hnačke.

#### Druhá a ďalšia línia liečby

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu (BR.21; erlotinib sa podával v druhej línii liečby), najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek boli vyrážky (75 %) a hnačka (54 %). Väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a nevyžadovala lekársky zásah. U pacientov liečených erlotinibom sa vyskytli vyrážky 3/4 stupňa u 9 % pacientov a hnačka u 6 % pacientov a každá z týchto nežiaducich reakcií viedla k ukončeniu štúdie u 1 % pacientov. Zníženie dávky kvôli vyrážkam bolo treba u 6 % pacientov a kvôli hnačke u 1 % pacientov. V štúdiu BR.21 sa zistil medián časového obdobia do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového obdobia do výskytu hnačky 12 dní.

Vo všeobecnosti sa kožné zmeny prejavujú ako mierna až stredne ťažká erymatózna alebo papulopustulárna vyrážka, ktorá sa môže objaviť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Pacientom, ktorí sú vystavení slnku, sa odporúča ochranné oblečenie a/alebo použitie prípravkov na ochranu pred slnkom (napr. s obsahom minerálov).

#### Karcinóm pankreasu (erlotinib 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 obe hlásené u 5 % pacientov. Medián času do nástupu vyrážky bol 10 dní a medián času do nástupu hnačky bol 15 dní. Vyrážka aj hnačka viedli k zníženiam dávky u 2 % pacientov a boli dôvodom ukončenia štúdie až u 1 % pacientov liečených erlotinibom a gemcitabínom.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u  $\geq 10\%$  pacientov v štúdiách BR.21 (liečených erlotinibom) a PA.3 (liečených erlotinibom a gemcitabínom) a nežiaduce reakcie vyskytujúce sa častejšie ( $\geq 3\%$ ) ako pri liečbe placebom v štúdiách BR.21 (liečených erlotinibom) a PA.3 (liečených erlotinibom a 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	
Preferovaný termín podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%	
Infekcie a nákazy infekcia*	24	4	0	31	3	<1	veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy	52	8	1	38	5	<1	
	-	-	-	39	2	0	

anorexia pokles telesnej hmotnosti							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	54 33 23 17 11	6 3 2 <1 2	<1 0 <1 0 <1	48 - - 22 -	- 5 - - <1-	- <1- - 0 -	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 rigor	52 - -	14 - -	4 - -	73 36 12	14 3 0	2 0 0	veľmi časté veľmi časté veľmi časté

\* Závažné infekcie (s neutropéniou alebo bez neutropénie) zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu.

\*\* Môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu obličiek

\*\*\* Vyrážka zahŕňa akneiformnú dermatitídu.

- Zodpovedá percentuálnej hodnote pod prahovou hodnotou

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií podľa kategórií frekvencií výskytu:

Orgánový systém	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme <sup>8</sup>
Poruchy oka		-keratitída -konjunktivitída <sup>1</sup>	-zmeny mihalníc <sup>2</sup>		-korneálne perforácie -korneálne ulcerácie -uveitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a		-epistaxa	-intersticiálna choroba pľúc (ILD) <sup>3</sup>			

mediastína						
Poruchy Gastrointestinálneho traktu	-hnačka <sup>7</sup>	-krvácanie do gastrointestinálneho traktu <sup>4,7</sup>	-gastrointestinálne perforácie <sup>7</sup>	-pneumatóza čriev		
Poruchy pečene a žlčových ciest	-neobvyklé výsledky funkčných testov pečene <sup>5</sup>			-zlyhanie pečene <sup>6</sup> -hepatitída		- akútna hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	-vyrážka	-alopécia -suchá koža <sup>1</sup> -paronychia -folikulitída -akné/akneiformná dermatitída -kožné trhliny	-hirsutizmus -zmeny obočia -lámavosť a strata nechťov -mierne kožné reakcie ako hyperpigmentácia	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Stevensov-Johnsonov syndróm /toxická epidermálna nekrolýza <sup>7</sup>	
Poruchy obličiek a močových ciest		-renálna insuficiencia <sup>1</sup>	-nefritída <sup>1</sup> -proteinúria <sup>1</sup>			

<sup>1</sup> V klinickej štúdií PA.3.

<sup>2</sup> Vráťane dovnútra zarastajúcich mihalníc, nadmerného rastu a hustnutia mihalníc.

<sup>3</sup> Vráťane smrteľných prípadov u pacientov užívajúcich erlotinib na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc alebo iných pokročilých solídnych karcinómov (pozri časť 4.4). Vyššia incidencia bola pozorovaná u pacientov v Japonsku (pozri časť 4.4).

<sup>4</sup> V klinických štúdiách boli niektoré prípady spojené so súbežným podávaním warfarínu a niektoré so súbežným podávaním NSAID (pozri časť 4.5).

<sup>5</sup> Vráťane zvýšených hladín alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu. Tieto poruchy boli veľmi časté v klinickej štúdií PA.3 a časté v klinickej štúdií BR.21. Prípady boli prevažne mierne až stredne závažné a vyskytovali sa prechodne alebo v súvislosti s metastázami v pečeni.

<sup>6</sup> Vráťanie fatálnych prípadov. Rizikové faktory môžu zahŕňať predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežnú hepatotoxickú liečbu (pozri časť 4.4).

<sup>7</sup> Vráťane fatálnych prípadov (pozri časť 4.4).

<sup>8</sup> Nie je možné 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 nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

Jednorazové 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 liečba Erlotinibom Sandoz ukončiť 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 účinne 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 na blokádu signalizácie sprostredkovej EGRF pri nádoroch s prítomnou mutáciou EGFR, je spôsobený pevnou 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 intrinzičnú apoptotickú dráhu. Regresia nádorov bola pozorovaná na myšiacich modeloch s vynútenou expresiou tejto aktivujúcej mutácie EGRF.

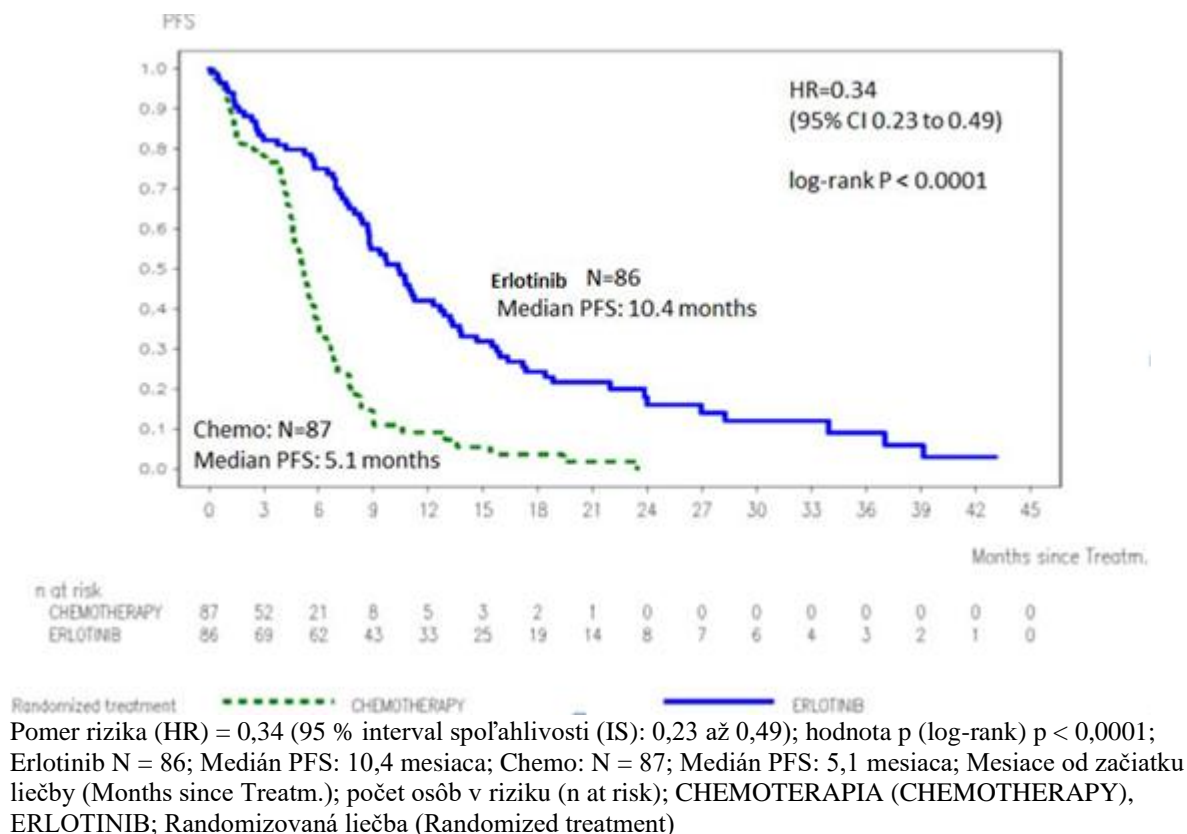
#### Klinická účinnosť

- Liečba v prvej línii 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 EGF sa preukázala v otvorenom randomizovanom klinickom skúšaní fázy III (ML20650, EURTAC). Táto štúdia bola vykonaná u pacientov bielej rasy s metastatickým alebo lokálne pokročilým NSCLC (štádium IIIB a IV), ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu alebo akúkoľvek systémovú protinádorovú terapiu kvôli svojmu pokročilému ochoreniu a ktorí mali prítomné mutácie EGFR v oblasti domény tyrozínkinázy (delécia exónu 19 alebo mutácia exónu 21). Pacienti boli randomizovaní 1:1 na podávanie erlotinibu 150 mg denne alebo na najviac 4 cykly chemoterapie dvojkombináciou na báze platiny.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo skúšajúcim hodnotené prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka pre PFS hodnotené skúšajúcim v klinickom skúšaní ML20650 (EURTAC) (dátum ukončenia zhromažďovania údajov: apríl 2012)



Tabuľka 3: Výsledky účinnosti erlotinibu oproti chemoterapii v klinickom skúšaní ML20650 (EURTAC)

		erlotinib	Chemoterapia	Pomer rizika (95% IS)	hodnota p
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 (PFS, medián v mesiacoch)*				
	Hodnotenie skúšajúcim**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Nezávislé posúdenie**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: august 2010	Najlepšia miera celkovej odpovede (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Celkové prežívanie (OS) (mesiace)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Exploračná analýza (vykonaná po získaní 40 % údajov potrebných na analýzu celkového prežívania)		n=86	n=87		
	PFS (medián v mesiacoch), Hodnotenie skúšajúcim	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Najlepšia miera celkovej odpovede (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mesiace)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702

(n=173) Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: január 2011					
Aktualizovaná analýza (vykonaná po získaní 62 % údajov potrebných na analýzu celkového prežívania) (n=173) Dátum ukončenia zhromažďovania 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; PR=parciálna odpoveď

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

\*\* Pomer celkovej zhody medzi hodnotením skúšajúcim a nezávislým posúdením bol 70%

\*\*\* Vysoký výskyt prekrížení bol pozorovaný u 82% pacientov v skupine s chemoterapiou, ktorí následne dostávali liečbu inhibítorom tyrozínkinázy EGFR, pričom všetkým pacientom s výnimkou dvoch 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 štúdiu (BO18192, SATURN). Táto štúdia sa uskutočnila u 889 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých sa nezaznamenala progresia ochorenia po 4 cykloch chemoterapie dvojkombináciou na báze platiny. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 buď do skupiny, v ktorej sa perorálne podával erlotinib v dávke 150 mg alebo placebo raz denne až do progresie ochorenia. Primárny cieľový ukazovateľ štúdie zahŕňal u všetkých pacientov prežitie bez progresie ochorenia (PFS). Medzi týmito dvoma liečebnými skupinami boli dobre vyvážené východiskové demografické ukazovatele a charakteristiky choroby. Do danej štúdie neboli zaradení pacienti so stavom výkonnosti (PS) podľa ECOG > 1, a s významnými pečeňovými alebo obličkovými komorbiditami.

V tejto štúdiu sa v celkovej sledovanej populácii pacientov preukázal prínos z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa PFS (HR=0,71 p< 0,0001) a z hľadiska sekundárneho cieľového ukazovateľa OS (HR=0,81 p=0,0088). Napriek tomu bol najväčší prínos pozorovaný vo vopred definovaných exploračných analýzách u pacientov s aktivujúcimi mutáciami EGFR (n=49), kde sa preukázal podstatný prínos z hľadiska PFS (HR=0,10; 95% IS; 0,04 až 0,25; p<0,0001) a pomer rizika (HR) celkového prežívania 0,83 (95% IS; 0,34 až 2,02). 67% pacientov s placebom v podskupine s aktivujúcimi mutáciami EGFR dostalo druhú alebo ďalšiu líniiu liečby s inhibítormi tyrozínkinázy EGFR.

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 pri udržiavacej liečbe s erlotinibom nasledujúcej po liečbe prvej línie a pri erlotinibe podávanom v čase progresie ochorenia. Štúdia nedosiahla svoj primárny cieľový ukazovateľ. OS pri udržiavacej liečbe erlotinibom nasledujúcej po liečbe prvej línie 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). Z hľadiska sekundárneho cieľového ukazovateľa PFS sa 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 ako udržiavacia liečba nasledujúca po liečbe prvej línie u pacientov bez aktivujúcej 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 štúdiu (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 buď do skupiny, v ktorej sa perorálne podával erlotinib v dávke 150 mg raz denne alebo do skupiny, v ktorej sa podávalo perorálne raz denne placebo. Cieľové 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, dyspnoe a bolesť) a bezpečnosť. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie.

Demografické charakteristiky boli v oboch liečebných skupinách vyvážené. Asi dve tretiny pacientov boli muži a približne jedna tretina mala východiskový výkonnostný stav (PS) 2 podľa ECOG a 9 % pacientov malo východiskový PS 3 podľa ECOG. 93 % zo všetkých pacientov v skupine s erlotinibom a 92 % zo všetkých pacientov v skupine s placebom dostali v predchádzajúcej liečbe režim s platinou; 36 % pacientov v skupine s erlotinibom a 37 % pacientov 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 výkonnostným stavom (podľa 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 bielej rasy (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 v čase stanovenia diagnózy (HR = 0,92, 95 % IS 0,7-1,2) alebo s ochorením v štádiu < IV v čase stanovenia diagnózy (HR = 0,65, 95 % IS 0,5-0,8). Pacienti, ktorí nikdy nefajčili, mali oveľa väčší úžitok z erlotinibu (HR prežitia = 0,42, 95 % IS 0,28-0,64) v porovnaní so súčasnými alebo bývalými fajčiarmi (HR = 0,87, 95 % IS 0,71-1,05).

U 45 % pacientov so známym stavom expresie 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, pričom negativita EGFR bola definovaná ako sfarbenie prítomne u menej ako 10 % nádorových buniek). U

ostatných 55 % pacientov s neznámym stavom expresie EGFR bola hodnota pomeru rizika 0,77 (95 % IS 0,61-0,98).

Medián doby prežitia bez progresie ochorenia 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 % IS; 7,9 až 8,1 týždňov).

Objektívna odpoveď na liečbu podľa kritérií RECIST bola v skupine liečenej erlotinibom 8,9 % (95 % IS; 6,4 až 12,0). Prvých 330 pacientov bolo hodnotených centrálne (odpoveď na liečbu 6,2 %); 401 pacientov bolo hodnotených skúšajúcimi (odpoveď na liečbu 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 pomer rizika pre úmrtie 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, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

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

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

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

- Karcinóm pankreasu (Erlotinib Sandoz podávaný súbežne s gemcitabínom v štúdií PA.3):

Účinnosť a bezpečnosť erlotinibu v kombinácii s gemcitabínom v prvej línii liečby boli hodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom pankreasu. Pacienti boli randomizovaní na užívanie erlotinibu alebo placebo jedenkrát denne v kontinuálnom režime spolu s gemcitabínom podávaným intravenózne (1 000 mg/m<sup>2</sup>, 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 v SPC gemcitabínu]). Erlotinib alebo placebo sa užívali perorálne jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie.

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

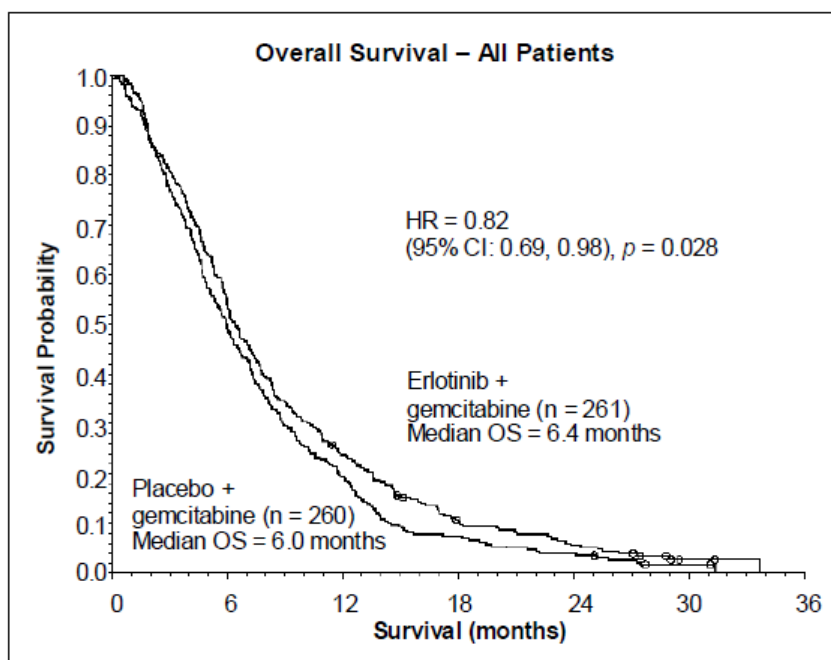
Východiskové hodnoty	Erlotinib	Placebo
Ženy	51%	44%



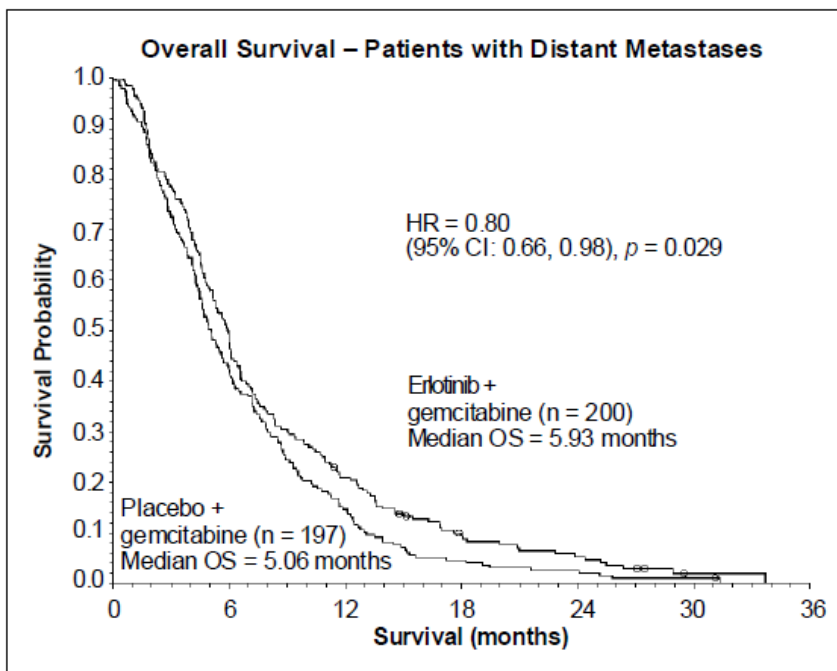
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 0	31%	32%
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 1	51%	51%
Východiskový výkonnostný stav (PS) podľa ECOG = 2	17%	17%
Metastatické ochorenie na začiatku štúdie	77%	76%

Prežívanie v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat) bolo hodnotené na základe údajov o prežívaní získaných v období sledovania. Výsledky sú v tabuľke nižšie (výsledky pre skupinu pacientov s metastatickou a lokálne pokročilou chorobou sú odvodené z exploračnej analýzy podskupín).

Výsledky	erlotinib (mesiace)	placebo (mesiace)	$\Delta$ (mesiace)	IS pre $\Delta$	HR	IS pre HR	hodnota p
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 metastázami							
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			



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



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

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 úžitok z liečby erlotinibom. Úžitok je väčšinou ovplyvnený prítomnosťou nízkeho skóre intenzity bolesti.

V “post-hoc“ analýze u pacientov užívajúcich erlotinib, u ktorých sa vyvinula vyrážka, sa dosiahlo dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa vyrážka nevyvinula (medián celkového prežitia 7,2 mesiaca oproti 5 mesiacom, HR: 0,61).

U 90 % pacientov užívajúcich 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 štúdie s erlotinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre indikácie nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) a karcinóm pankreasu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

**Absorpcia:** Po perorálnom podaní erlotinibu sa dosiahnu maximálne hladiny v plazme po približne 4 hodinách. V štúdiu uskutočnenej so zdravými dobrovoľníkmi sa odhadlo, že absolútna biologická dostupnosť je 59 %. Expozícia po perorálnej dávke môže byť zvýšená jedlom.

**Distribúcia:** Erlotinib má priemerný zdánlivý distribučný objem 232 l a distribuje sa u ľudí do nádorového tkaniva.

V jednej štúdiu 4 pacienti (3 s diagnózou nemalobunkového karcinómu pľúc [NSCLC] a 1 s karcinómom hrtnu) dostávali 150 mg erlotinibu denne v perorálnych dávkach, pričom vo vzorkách karcinómu získaných chirurgickým odstránením v 9. deň liečby sa zistili koncentrácie erlotinibu v karcinóme priemerne 1,185 ng/g tkaniva. To zodpovedá celkovému priemeru 63 % (rozsah 5-161 %) maximálnych pozorovaných plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Primárne aktívne metabolity boli v karcinóme prítomné v priemerných koncentráciách 160 ng/g tkaniva, čo zodpovedá celkovému priemeru 113 % (rozsah 88-130 %) maximálnych pozorovaných plazmatických

koncentrácií v rovnovážnom stave. Väzba na plazmatické proteíny je približne 95 %. Erlotinib sa viaže na sérový albumín a alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG).

**Biotransformácia:** Erlotinib sa u ľudí metabolizuje v pečeni pomocou pečenejých cytochrómov, hlavne pomocou CYP3A4 a v menšej miere pomocou CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu potenciálne prispieva mimopečejný metabolizmus prostredníctvom CYP3A4 v čreve, prostredníctvom CYP1A1 v pľúcach a prostredníctvom CYP1B1 v nádorovom tkanive.

Sú identifikované tri hlavné metabolické cesty: 1) O-demetylácia jedného alebo dvoch bočných reťazcov a následná oxidácia na karboxylové kyseliny; 2) oxidácia acetylénovej časti s následnou hydrolyzou na arylkarboxylové kyseliny; a 3) aromatická hydroxylácia fenyln-acetylénovej časti. Primárne metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vytvorené O-demetyláciou jedného z bočných reťazcov mali porovnateľnú účinnosť ako erlotinib v predklinických skúškach *in vitro* a v nádorových modeloch *in vivo*. Sú prítomné v plazme v hladinách zodpovedajúcich <10 % erlotinibu a vykazujú podobnú farmakokinetiku ako erlotinib.

**Eliminácia:** Erlotinib sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov stolicou (>90 %), obličkami sa z perorálnej dávky vylučuje iba malé množstvo (približne 9 %). Menej ako 2 % perorálne podanej dávky sa vylúči vo forme pôvodnej zlúčeniny. Populačná farmakokinetická analýza uskutočnená u 591 pacientov, ktorí dostávali len erlotinib, dokázala priemerný zdanlivý klírens 4,47 l/h s mediánom eliminačného polčasu 36,2 hodín. Preto je možné očakávať dosiahnutie plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave po približne 7 až 8 dňoch.

#### Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov:

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozoroval klinicky významný vzťah medzi predpokladaným zdanlivým klírens a vekom, telesnou hmotnosťou, pohlavím a etnickou príslušnosťou pacienta. Faktory pacienta, ktoré korelujú s farmakokinetikou erlotinibu, sú sérový celkový bilirubín, AAG a súčasné fajčenie. Zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu a koncentrácie AAG boli spojené so zníženým klírensom erlotinibu. Klinický význam týchto rozdielov nie je známy. Fajčiari však mali zvýšenú rýchlosť klírnsu erlotinibu. Potvrdilo sa to vo farmakokinetickej štúdiu u zdravých nefajčiarov a zdravých súčasných fajčiarov cigariet, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku erlotinibu 150 mg. Geometrický priemer  $C_{max}$  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: 44,4 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, v priemere 35,9 % hodnoty zistenej u nefajčiarov (95 % IS: 23,7 až 54,3;  $p<0,0001$ ). Geometrický priemer  $C_{24}$  bol 288 ng/ml u nefajčiarov a 34,8 ng/ml u fajčiarov, v priemere 12,1 % hodnoty zistenej u nefajčiarov (95 % IS: 4,82 až 30,2;  $p=0,0001$ ).

V pivotnej štúdiu fázy III zameranej na NSCLC u súčasných fajčiarov dosiahla minimálna plazmatická koncentrácia erlotinibu v rovnovážnom stave 0,65 µg/ml ( $n=16$ ), ktorá bola približne 2-krát nižšia ako u bývalých fajčiarov alebo u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (1,28 µg/ml,  $n=108$ ). Tento účinok bol sprevádzaný 24 % zvýšením zdanlivého plazmatického klírnsu erlotinibu. V štúdiu fázy I, kde sa zvyšovala dávka u pacientov, súčasných nefajčiarov, s NSCLC, farmakokinetické analýzy v rovnovážnom stave ukazovali zvýšenie expozície erlotinibu úmerné dávke, keď sa dávka erlotinibu zvýšila z 150 mg na maximálne tolerovanú dávku 300 mg. Minimálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave dosiahnutá pri podávaní dávky 300 mg u súčasných fajčiarov bola v tejto štúdiu 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 odporúčať prestať fajčiť počas užívania erlotinibu, inak môžu byť znížené plazmatické koncentrácie.

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

Druhá populačná farmakokinetická analýza, ktorá sa uskutočnila zahŕňala údaje o erlotinibe od 204 pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali erlotinib a gemcitabín. Táto analýza ukázala, že kovarianty ovplyvňujúce klírens erlotinibu u pacientov zo štúdie zameranej na karcinóm pankreasu,

boli veľmi podobné predchádzajúcej farmakokinetickej analýze s jedným liekom. Nezistili sa žiadne nové kovariantné účinky. Súbežné podanie gemcitabínu nemalo žiadny účinok na plazmatický klírens erlotinibu.

Pediatrická populácia: U pediatrických pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie.

Starší pacienti: U starších pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie.

Porucha funkcie pečene: Erlotinib sa eliminuje najmä pečeňou. U pacientov so solídnyimi nádormi a so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo – Pughovo skóre 7-9) bol geometrický priemer AUC<sub>0-t</sub> erlotinibu 27 000 ng•h/ml a C<sub>max</sub> 805 ng/ml v porovnaní s AUC<sub>0-t</sub> 29 300 ng•h/ml a C<sub>max</sub> 1 090 ng/ml u pacientov s primeranou funkciou pečene, vrátane pacientov s primárnym nádorom pečene alebo metastázami v pečeni. I keď C<sub>max</sub> bola štatisticky významne nižšia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve závažnej dysfunkcie pečene na farmakokinetiku erlotinibu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu spojené s nižšou rýchlosťou klírensu erlotinibu.

Porucha funkcie obličiek: Erlotinib a jeho metabolity sa nevyučujú vo veľkej miere obličkami, do moču sa vylúči menej ako 9 % jednorazovej dávky. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil žiadny klinicky významný vzťah medzi klírensom erlotinibu a klírensom kreatinínu, ale nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky dlhodobého podávania lieku, ktoré sa pozorovali u najmenej jedného živočíšneho druhu alebo v štúdií, zahŕňali postihnutie rohovky (atrofia, vredy), kože (folikulárna degenerácia a zápal, začervenanie a alopecia), vaječníkov (atrofia), pečene (nekróza pečene), obličiek (renálna papilárna nekróza a tubulárna dilatácia) a gastrointestinálneho traktu (spomalené vyprázdňovanie žalúdka a hnačka). Parametre červených krviniek boli znížené a počet bielych krviniek, predovšetkým neutrofilov, sa zvýšil. V súvislosti s liečbou sa pozorovalo zvýšenie ALT, AST a bilirubínu. Tieto výsledky boli zistené pri značne nižších než klinicky významných expozíciách.

Vzhľadom na mechanizmus účinku má erlotinib teratogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch pri podávaní dávok blížiacich sa najvyšším tolerovaným dávkam a/alebo dávkam toxickým pre matku preukázali reprodukčnú (embryotoxicita u potkanov, resorpcia embrya a toxicita pre plod u králikov) a vývojovú (obmedzenie rastu potomstva a prežívanie u potkanov) toxicitu, avšak bez teratogénnych účinkov a bez vplyvu na plodnosť. Tieto zistenia sa pozorovali pri klinicky významných expozíciách.

V konvenčných štúdiách genotoxicity sa erlotinib vyhodnotil ako negatívny. Dvojročné štúdie s karcinogenity s erlotinibom vykonané u potkanov a myši boli negatívne až do expozícií, ktoré prevyšovali terapeutické expozície u ľudí (až 2-krát vyššie u potkanov a 10-krát vyššie u myši, na základe C<sub>max</sub> 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)

*Filmová vrstva:*

polyvinylalkohol (E1203)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
mastenec (E553b)  
kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1), typ A  
hydrogenuhličitan sodný

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Filmom obalené tablety sú balené v blistroch z hliníka-OPA/Alu/PVC a blistre sú vložené do papierových škatúl.

Veľkosť balenia:

30 filmom obalených tabliet

## **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**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Erlotinib Sandoz 100 mg: 44/0118/18-S

Erlotinib Sandoz 150 mg: 44/0119/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. marec 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024