

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Varlota, 25 mg, tabletki powlekane  
Varlota, 50 mg, tabletki powlekane  
Varlota, 100 mg, tabletki powlekane  
Varlota, 150 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg erlotynibu (w postaci erlotynibu chlorowodorku).  
Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg erlotynibu (w postaci erlotynibu chlorowodorku).  
Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg erlotynibu (w postaci erlotynibu chlorowodorku).  
Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg erlotynibu (w postaci erlotynibu chlorowodorku).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 23,98 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki powlekana 50 mg zawiera 47,97 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 95,93 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki powlekana 150 mg zawiera 143,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, barwy białej lub żółtawej, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „25”. Średnica tabletki wynosi 6,1 mm ± 5%.

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, barwy białej lub żółtawej, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „50”. Średnica tabletki wynosi 7,6 mm ± 5%.

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana barwy białej lub żółtawej, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „100”. Średnica tabletki wynosi 8,9 mm ± 5%.

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana barwy białej lub żółtawej, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „150”. Średnica tabletki wynosi 10,5 mm ± 5%.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):

Produkt Varlota jest wskazany w leczeniu pierwszego wyboru u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywnymi mutacjami EGFR.

Produkt Varlota jest także wskazany w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywnymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego wyboru.

Produkt Varlota jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Varlota u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie.

Przepisując produkt Varlota należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.

Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (patrz punkt 5.1).

#### Rak trzustki:

Produkt Varlota w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.

Przepisując produkt Varlota należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Varlota powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

### Dawkowanie

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

Przed zastosowaniem produktu Varlota w leczeniu pierwszego wyboru lub po zmianie na leczenie podtrzymujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR.

Zalecana dawka dobową produktu Varlota wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

#### Rak trzustki

Zalecana dawka dobową produktu Varlota wynosi 100 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku, w skojarzeniu z gemcytabiną (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego gemcytabiny w raku trzustki). W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła wysypka w ciągu pierwszych 4-8 tygodni terapii, zasadność kontynuacji leczenia produktem Varlota powinna być powtórnie oceniona (patrz punkt 5.1).

Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg (patrz punkt 4.4).

Produkt Varlota jest dostępny w mocach: 25 mg, 50 mg, 100 mg i 150 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.5).

### Zaburzenia czynności wątroby

Erlotynib jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. Pomimo, że ekspozycja na erlotynib była podobna w grupie pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością wątroby (punktacja Child- Pugh 7-9) jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, należy zachować ostrożność podając erlotynib pacjentom z niewydolnością wątroby. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie produktu Varlota. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności erlotynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (aktywność AspAT i AlAT pięć razy większa niż wartości górnej granicy normy). Nie należy stosować produktu Varlota u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 razy większe niż górna granica wartości prawidłowych). Na podstawie danych farmakokinetycznych nie wydaje się, aby zmiana dawkowania była konieczna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Varlota u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności erlotynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Varlota u dzieci i młodzieży.

#### Stosowanie u palaczy tytoniu

Wykazano, że palenie tytoniu zmniejsza ekspozycję na erlotynib o 50-60%. Maksymalna tolerowana dawka erlotynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy aktualnie palą papierosy wynosiła 300 mg. U pacjentów, którzy nadal palą papierosy, skuteczność i długotrwałe bezpieczeństwo stosowania dawki większej niż zalecane dawki początkowe nie zostało określone (patrz punkty: 4.5 i 5.2). W związku z tym, osobom aktualnie palącym należy zalecić zaprzestanie palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w surowicy krwi u palaczy jest mniejsze niż u osób niepalących.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ocena statusu mutacji EGFR

Przed zastosowaniem produktu Varlota w leczeniu pierwszego wyboru lub po zmianie na leczenie podtrzymujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR.

Należy przeprowadzić zwalidowany, wiarygodny, rzetelny i czuły test z określonym progiem czułości i o udowodnionej przydatności do określania statusu mutacji EGFR, z wykorzystaniem DNA guza pochodzącego z próbki tkanki lub wolnego DNA znajdującego się w krwiobiegu (cfDNA) pochodzącego z próbki krwi (osocza), zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką medyczną.

W przypadku wykorzystania testu cfDNA z osocza i otrzymania wyniku ujemnego dla mutacji aktywujących, należy w miarę możliwości wykonać test tkankowy z uwagi na możliwość otrzymania wyników fałszywie ujemnych w badaniu osocza.

W ocenie statusu mutacji EGFR u pacjenta, istotne jest zastosowanie poprawnie zwalidowanej i wiarygodnej metody, aby uniknąć fałszywie ujemnego lub fałszywie dodatniego wyniku.

### Stosowanie u palaczy tytoniu

Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzęstały palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w osoczu osób palących może być znacznie mniejsze niż u osób niepalących. Prawdopodobnie stopień zmniejszenia stężenia ma znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

### Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów otrzymujących erlotynib z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka trzustki lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD) lub stanach o podobnym obrazie chorobowym, w tym również przypadkach zakończonych zgonem. W badaniu głównym BR.21 pacjentów z NDRP, częstość występowania ILD (0,8%) była taka sama w grupie otrzymującej placebo jak w grupie otrzymującej erlotynib. W metaanalizie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych NDRP (z wyłączeniem fazy I i jednoramiennej fazy II badań z powodu braku grup kontrolnych), częstość występowania przypadków podobnych do ILD wyniosła 0,9% dla erlotynibu w porównaniu do 0,4% u pacjentów znajdujących się w ramionach kontrolnych. W badaniu dotyczącym stosowania leku u pacjentów z rakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną, częstość występowania przypadków podobnych do ILD wyniosła 2,5% w grupie otrzymującej erlotynib w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do 0,4% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z gemcytabiną. U pacjentów, u których podejrzewano przypadki podobne do ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome* - ARDS), zapalenie pęcherzyków płucnych i nacieki w płucach. Początek objawów występował po kilku dniach do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia erlotynibem. Często towarzyszyły im czynniki zakłócające lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany miąższowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc. Większą częstość występowania ILD (około 5%, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym 1,5%) zaobserwowano wśród pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych w Japonii.

U pacjentów, u których nagle wystąpią nowe i (lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie produktu Varlota do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. Pacjentów leczonych erlotynibem równocześnie z gemcytabiną należy uważnie obserwować w kierunku możliwości wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc. W przypadku rozpoznania ILD, produkt Varlota należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

### Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe i zaburzenia czynności nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50% pacjentów przyjmujących erlotynib. W przypadku biegunki umiarkowanej lub ciężkiej, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszania dawki o 25 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie produktu Varlota i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu (patrz punkt 4.8). Rzadko donoszono o przypadkach hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym z przypadkami zgonów). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem równocześnie otrzymywanej chemioterapii. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki lub w przypadkach prowadzących do odwodnienia, szczególnie w grupach pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka (w szczególności równoczesne przyjmowanie chemioterapii i innych leków, predysponujące objawy, choroby lub inne czynniki, w tym podeszły wiek), leczenie produktem Varlota

należy przerwać i podjąć odpowiednie działania w celu intensywnego nawodnienia pacjentów drogą dożylną. Ponadto, u pacjentów zagrożonych odwodnieniem należy monitorować czynność nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenie potasu.

#### Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Rzadko donoszono o przypadkach niewydolności wątroby (w tym zakończonych zgonem) występujących podczas przyjmowania erlotynibu. Czynnikiem sprzyjającym były istniejąca wcześniej choroba wątroby, czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. Dlatego, u tych pacjentów należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań kontrolnych czynność wątroby. Stosowanie produktu Varlota należy przerwać, gdy wystąpią ciężkie zmiany czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Nie należy stosować produktu Varlota u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów otrzymujących produkt Varlota istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często (łącznie z przypadkami zakończonymi zgonem pacjenta). Zwiększone ryzyko dotyczy pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, NLPZ, i (lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także pacjentów z chorobą wrzodową lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie. U pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Varlota (patrz punkt 4.8).

#### Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano występowanie wykwitów, pęcherzowych i złuszczonej zmian skórnych, w tym bardzo rzadkich przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona/martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią nasilone wykwity skórne, zmiany pęcherzowe lub złuszczone, należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem Varlota. Pacjenci z pęcherzowymi oraz złuszczonej zmianami skórnymi powinni być badani pod kątem zakażenia skóry i leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

#### Zaburzenia oka

Pacjenci z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub pogarszające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka, powinni zostać niezwłocznie skonsultowani przez okulistę. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, leczenie produktem Varlota należy przerwać lub zakończyć. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego stosowania produktu Varlota. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania produktu Varlota u osób chorujących wcześniej na zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub ciężką postać suchości oka. Stosowanie soczewek kontaktowych jest również czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki oraz owrzodzenia. Podczas stosowania produktu Varlota zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki (patrz punkt 4.8).

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem (patrz punkt 4.5).

#### Inne rodzaje interakcji

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Produkty lecznicze, które zmieniają pH górnego odcinka przewodu pokarmowego, jak: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H<sub>2</sub> czy leki zobojętniające mogą zmniejszać rozpuszczalność erlotynibu oraz ograniczać jego biodostępność. Zwiększenie dawki erlotynibu, podawanego razem ze wspomnianymi

lekami, nie jest w stanie wyrównać utraty ekspozycji na lek. Należy unikać jednoczesnego leczenia erlotynibem i inhibitorami pompy protonowej. Nie badano wpływu leków zobojętniających oraz antagonistów receptora H<sub>2</sub> na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą zmniejszać biodostępność erlotynibu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania erlotynibu z tymi lekami (patrz punkt 4.5). Jeżeli podczas leczenia produktem Varlota, konieczne jest podanie leków zobojętniających, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed lub 2 godziny po dobowej dawce produktu Varlota.

#### Substancje pomocnicze

Tabletki zawierają laktozę i nie należy ich podawać u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, całkowity niedobór laktazy lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### Erlotynib i inne substraty CYP

Erlotynib jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8, a w warunkach *in vitro* jest on również silnym inhibitorem reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym, która przebiega za pośrednictwem UGT1A1.

Fizjologiczne znaczenie silnych właściwości hamujących wobec CYP1A1 nie jest znane, z uwagi na znacznie ograniczoną ekspresję CYP1A1 w tkankach ludzkich.

Gdy erlotynib podawano z cyprofloksacyną, umiarkowanym inhibitorem CYP1A2, ekspozycja na erlotynib [AUC] znacząco wzrosła o 39%, bez znamiennej statystycznie zmiany stężenia maksymalnego C<sub>max</sub>. Podobnie, ekspozycja na jego czynny metabolit zwiększała się o około 60% i o 48%, odpowiednio dla AUC i C<sub>max</sub>. Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie tego faktu. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie cyprofloksacynę lub silny inhibitor CYP1A2 (np. fluwoksaminę) w skojarzeniu z erlotynibem. Jeżeli wystąpią działania niepożądane zależne od erlotynibu, można zmniejszyć jego dawkę.

Uprzednie leczenie lub jednoczesne stosowanie erlotynibu z prototypowymi substratami CYP3A4, jak midazolam i erytromycyna nie wpływało na ich klirens. Powodowało jednak zmniejszenie biodostępności podawanego doustnie midazolamu do 24%. W innym badaniu klinicznym wykazano, że erlotynib nie wpływa na farmakokinetykę stosowanego jednocześnie substratu CYP3A4/2C8, paklitakselu. Dlatego wystąpienie istotnych interakcji wpływających na klirens innych substratów CYP3A4 jest mało prawdopodobne.

Hamowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym może wywoływać interakcje z lekami, które są substratami UGT1A1 i są wydalane wyłącznie na tej drodze. U pacjentów, u których stopień ekspresji UGT1A1 jest mały lub u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym (np. choroba Gilberta) mogą być zwiększone stężenia bilirubiny w surowicy. Pacjenci ci muszą być leczeni z ostrożnością.

U ludzi, erlotynib jest metabolizowany przez układ cytochromów (CYP) w wątrobie, głównie przy udziale CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych może odgrywać rolę w klirensie metabolicznym erlotynibu. Mogą występować potencjalne interakcje z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy lub są ich inhibitorami bądź induktorami.

Silne inhibitory CYP3A4 powodują zmniejszenie metabolizmu erlotynibu i zwiększenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ketokonazolu (200 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, zwiększało ekspozycję na erlotynib (AUC o 86% i  $C_{max}$  o 69%). Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i silnym inhibitorem CYP3A4, np. z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem), inhibitorami proteazy, erytromycyną lub klarytromycyną. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę erlotynibu, zwłaszcza w przypadku zaobserwowania objawów toksyczności.

Silne induktory aktywności CYP3A4 powodują zwiększenie metabolizmu erlotynibu i istotne zmniejszenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ryfampicyny (600 mg doustnie raz na dobę przez 7 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4, spowodowało zmniejszenie o 69% mediany AUC erlotynibu. Równoczesne podawanie ryfampicyny z pojedynczą dawką 450 mg erlotynibu spowodowało średnie zmniejszenie AUC erlotynibu do 57,5% wartości występującej po podaniu pojedynczej dawki 150 mg erlotynibu bez równoczesnego stosowania ryfampicyny. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego podawania erlotynibu z silnymi induktorami CYP3A4. Pacjentom wymagającym jednoczesnego leczenia produktem Varlota oraz silnym induktorem CYP3A4 np. ryfampicyną należy rozważyć zwiększenie dawki produktu Varlota do 300 mg. Jednocześnie należy ściśle kontrolować u nich bezpieczeństwo leczenia (w tym czynność nerek i wątroby oraz stężenie elektrolitów w surowicy krwi). Jeżeli takie leczenie jest dobrze tolerowane przez okres dłuższy niż 2 tygodnie można rozważyć kolejne zwiększenie dawki do 450 mg uważnie kontrolując bezpieczeństwo leczenia. Zmniejszenie ekspozycji na erlotynib może również występować pod wpływem innych induktorów CYP3A4, np. fenytoiny, karbamazepiny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z erlotynibem należy zachować ostrożność. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są induktorami CYP3A4.

#### Erlotynib i leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny

U pacjentów przyjmujących erlotynib raportowano interakcję z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny, w tym z warfaryną, która prowadziła do zwiększenia wartości znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. *International Normalised Ratio* - INR) i incydentów krwawień, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny powinni być regularnie monitorowani pod kątem jakichkolwiek zmian parametrów czasu protrombinowego lub INR.

#### Erlotynib i statyny

Jednoczesne stosowanie erlotynibu i leków z grupy statyn może zwiększać ryzyko miopatii wywołanej statynami, łącznie z rzadko występującą rabdomiolizą.

#### Erlotynib i palacze tytoniu

Wyniki farmakokinetycznego badania interakcji z udziałem palących i niepalących zdrowych ochotników wykazały, że w wyniku palenia tytoniu po 24 godzinach po podaniu produktu Varlota znacznie zmniejsza się  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  oraz stężenie leku w osoczu, odpowiednio 2,8; 1,5 i 9 razy (patrz punkt 5.2). Pacjentów, którzy nadal palą tytoń należy zachęcać do jak najszybszego zaprzestania palenia przed rozpoczęciem leczenia produktem Varlota, ponieważ palenie papierosów może zmniejszać stężenie leku w osoczu. Nie oceniono skutków klinicznych zmniejszenia stężenia leku w osoczu, jednak może ono mieć znaczenie kliniczne.

#### Erlotynib i inhibitory glikoproteiny-P

Erlotynib jest substratem dla glikoproteiny-P transportującej substancję czynną. Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny-P, np. cyklosporyny lub werapamilu może prowadzić do zmiany dystrybucji



i (lub) zmiany eliminacji erlotynibu. Następstwa tych interakcji z punktu widzenia np. toksyczności dla OUN nie są ustalone. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

#### Erlotynib i produkty lecznicze zmieniające pH

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Produkty lecznicze, które zmieniają pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego, mogą zmieniać rozpuszczalność erlotynibu, a zatem także jego biodostępność. Podawanie jednoczesne erlotynibu z omeprazolem, inhibitorem pompy protonowej, spowodowało zmniejszenie ekspozycji na erlotynib [AUC] oraz jego stężenia maksymalnego [ $C_{max}$ ] odpowiednio o 46% i 61%. Nie zaobserwowano zmian czasu stężenia maksymalnego  $T_{max}$  czy okresu półtrwania. Jednoczesne podawanie erlotynibu z antagonistą receptora H2 ranitydyną w dawce 300 mg zmniejsza ekspozycję na erlotynib [AUC] oraz maksymalne stężenie [ $C_{max}$ ] o odpowiednio 33% i 54%. Zwiększenie dawki erlotynibu podawanego razem ze wspomnianymi lekami, nie jest w stanie zrekompensować utraty ekspozycji na lek. Jednakże, kiedy podawano erlotynib na przemienne z ranitydyną, tzn. 2 godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny stosowanej w dawce 150 mg 2 razy na dobę, ekspozycja na erlotynib [AUC] oraz stężenie maksymalne [ $C_{max}$ ] zmniejszyły się odpowiednio tylko o 15% i 17%. Nie badano wpływu leków zobojętniających kwas solny w żołądku oraz antagonistów receptora H2 na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą zaburzać jego wchłanianie, prowadząc do zmniejszenia stężenia leku w osoczu. Podsumowując, należy unikać jednoczesnego leczenia erlotynibem i inhibitorami pompy protonowej. Jeżeli podczas leczenia produktem Varlota konieczne jest podanie leków zobojętniających, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed podaniem lub 2 godziny po podaniu dobowej dawki produktu Varlota. W przypadku, kiedy rozważane jest podawanie ranitydyny oba leki powinny być podawane naprzemiennie, tzn. musi być przyjęta 2 godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny.

#### Erlotynib i gemcytabina

W badaniu fazy Ib nie obserwowano istotnego wpływu gemcytabiny na farmakokinetykę erlotynibu ani istotnego wpływu erlotynibu na farmakokinetykę gemcytabiny.

#### Erlotynib i karboplatyna/paklitaksel

Erlotynib zwiększa stężenie platyny w surowicy krwi. W badaniu klinicznym równoczesne stosowanie erlotynibu z karboplatyną i paklitaksellem prowadziło do zwiększenia całkowitej wartości  $AUC_{0-48}$  platyny o 10,6%. Pomimo znamienności statystycznej kliniczne znaczenie tej zmiany nie jest istotne. W praktyce klinicznej mogą występować inne czynniki prowadzące do zwiększonej ekspozycji na karboplatynę, jak niewydolność nerek. Nie zanotowano znaczącego wpływu karboplatyny lub paklitakselu na właściwości farmakokinetyczne erlotynibu.

#### Erlotynib i kapecytabina

Kapecytabina może zwiększyć stężenie erlotynibu w surowicy krwi. Gdy erlotynib podawano jednocześnie z kapecytabiną odnotowano statystycznie istotne zwiększenie AUC erlotynibu i graniczne zwiększenie  $C_{max}$  w porównaniu do tych wartości w innym badaniu, w którym erlotynib podawano jako pojedynczy lek. Nie zaobserwowano istotnego wpływu erlotynibu na farmakokinetykę kapecytabiny.

#### Erlotynib i inhibitory proteasomów

Ze względu na mechanizm działania, inhibitory proteasomów, w tym bortezomib, mogą wpływać na działanie inhibitorów EGFR, w tym erlotynibu. Istnieją nieliczne dane z badań klinicznych i przedklinicznych ukazujące wpływ proteasomów na degradację EGFR.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania erlotynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ani nieprawidłowego porodu. Jednakże nie można wykluczyć niepożądanego działania leku na ciążę, ponieważ badania na szczurach i królikach wykazały zwiększenie śmiertelności zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania produktu leczniczego u ludzi nie jest znane.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą wiedzieć, że należy unikać zachodzenia w ciążę podczas stosowania produktu Varlota. W trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu należy stosować odpowiednie skuteczne metody antykoncepcji. U kobiet ciężarnych leczenie można kontynuować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do pokarmu kobiecego. Z uwagi na możliwość szkodliwego wpływu na niemowlę, należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania produktu Varlota.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzenia płodności. Nie można jednak wykluczyć niepożądanego działania na płodność, ponieważ w badaniach na zwierzętach wykazano wpływ leku na parametry związane z rozrodczością (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania produktu leczniczego u ludzi nie jest znane.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; wiadomo jednak, że erlotynib nie zaburza sprawności umysłowej.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (erlotynib stosowany w monoterapii):

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu (BR.21; erlotynib stosowany jako leczenie drugiego wyboru) do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75%) i biegunka (54%). W większości przypadków były to reakcje 1. lub 2. stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3. lub 4. występowały z częstością odpowiednio 9% i 6% u pacjentów leczonych erlotynibem; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1% pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6% i 1% pacjentów. W badaniu BR.21, mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni.

Wysypka najczęściej objawia się jako łagodne lub umiarkowanie nasilone zmiany rumieniowe lub grudkowo-krostkowe, mogące pojawić się lub nasilać na skórze wystawionej na działanie promieni słonecznych. Pacjentom, którzy wystawieni są na działanie promieni słonecznych, można zalecić stosowanie odzieży ochronnej i(lub) kremów chroniących przed słońcem (np. zawierających minerały).

Reakcje niepożądane występujące z większą częstością ( $\geq 3\%$ ) u pacjentów leczonych erlotynibem niż w grupie placebo w badaniu głównym BR.21 i występujące u co najmniej 10% pacjentów z grupy otrzymującej erlotynib, zostały zestawione w tabeli 1, z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia według CTC-NCI (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

W celu uszeregowania działań niepożądanych według częstości występowania stosowane są następujące określenia: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Bardzo częste reakcje niepożądane związane z lekiem w badaniu BR.21

Stopień wg NCI-CTC	Erlotynib N = 485			Placebo N = 242		
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4
<b>Terminologia MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Ogólna liczba pacjentów, u których wystąpiły reakcje niepożądane	99	40	22	96	36	22
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Zakażenia*	24	4	0	15	2	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> Jadłowstręt	52	8	1	38	5	<1
<i>Zaburzenia oka</i> Suche zapalenie rogówki i spojówek Zapalenie spojówek	12 12	0 <1	0 0	3 2	0 <1	0 0
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i> Duszność Kaszel	41 33	17 4	11 0	35 29	15 2	11 0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Biegunka** Nudności Wymioty Zapalenie jamy ustnej Ból brzucha	54 33 23 17 11	6 3 2 <1 2	<1 0 <1 0 <1	18 24 19 3 7	<1 2 2 0 1	0 0 0 0 <1
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> Wysypka*** Świąd Suchość skóry	75 13 12	8 <1 0	<1 0 0	17 5 4	0 0 0	0 0 0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> Zmęczenie	52	14	4	45	16	4

\* Ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, obejmowały zapalenie płuc, posocznicę i zapalenie tkanki łącznej.

\*\* Może prowadzić do odwodnienia, hipokaliemii i niewydolności nerek.

\*\*\* Wysypka w tym wysypka trądzikopodobna. W dwóch randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo badaniach III fazy BO18192 (SATURN) i B025460 (IUNO), erlotynib był podawany jako terapia podtrzymująca po leczeniu pierwszego wyboru. Badania te były prowadzone łącznie u 1532 pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym NDRP lub NDRP z przerzutami jako kontynuacja standardowej chemioterapii pierwszego wyboru, opartej na pochodnych platyny; nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi, obserwowanymi u pacjentów leczonych erlotynibem w badaniach B018192 i B025460 były wysypka i biegunka (patrz Tabela 2). W żadnym z badań nie obserwowano wysypki ani biegunki 4. stopnia. Wysypka i biegunka były powodem zaprzestania leczenia erlotynibem odpowiednio u 1% i < 1% pacjentów w badaniu B018192, natomiast żaden pacjent nie zaprzestał leczenia z powodu wysypki lub biegunki w badaniu B025460. Modyfikacja dawki leku (okresowe przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki) z powodu wysypki i biegunki była konieczna u, odpowiednio, 8,3% i 3% pacjentów w badaniu BO18192 oraz odpowiednio u 5,6% i 2,8% pacjentów w badaniu BO25460.

Tabela 2: Najczęstsze działania niepożądane leku w badaniach BO18192 (SATURN) oraz BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Erlotynib n=433	Placebo n=445	Erlotynib n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
Wysypka, wszystkie stopnie	49,2	5,8	39,4	10,0
Stopień 3	6,0	0	5,0	1,6
Biegunka, wszystkie stopnie	20,3	4,5	24,2	4,4
Stopień 3	1,8	0	2,5	0,3

\*Populacja objęta analizą bezpieczeństwa

W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy, ML 20650, przeprowadzonym z udziałem 154 pacjentów, u 75 pacjentów oceniano bezpieczeństwo erlotynibu jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą EGFR; u tych pacjentów nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych erlotynibem w ramach badania ML 20650, były wysypka i biegunka (we wszystkich stopniach, odpowiednio 80% i 57%); większość z tych reakcji była łagodna lub umiarkowana i nie wymagała interwencji. Wysypka i biegunka w 3. stopniu nasilenia wystąpiły, odpowiednio, u 9% i 4% pacjentów. Nie zaobserwowano przypadków wysypki ani biegunki w 4. stopniu nasilenia. Wysypka i biegunka były przyczyną odstawienia erlotynibu u 1% pacjentów. Zmiany dawkowania (przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki) z powodu wysypki wymagało 11% pacjentów, a z powodu biegunki 7% pacjentów.

#### Rak trzustki (erlotynib podawany w skojarzeniu z gemcytabiną):

W badaniu głównym PA.3, dotyczącym pacjentów z rakiem trzustki, otrzymujących erlotynib w dawce 100 mg w skojarzeniu z gemcytabiną, do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji należały: zmęczenie, wysypka i biegunka. W grupie przyjmującej erlotynib i gemcytabinę, wysypkę lub biegunkę 3. lub 4. stopnia odnotowano u 5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wysypki i biegunki wynosiła

odpowiednio 10 i 15 dni. Z powodu wysypki lub biegunki zmniejszono dawkę leku u 2% pacjentów przyjmujących erlotynib i gemcytabinę, a do 1% pacjentów przestało brać udział w badaniu.

Działania niepożądane występujące z większą częstością (> 3%) u pacjentów leczonych erlotynibem w dawce 100 mg w skojarzeniu z gemcytabiną niż u pacjentów przyjmujących placebo i gemcytabinę w badaniu głównym PA.3, a zarazem występujące u co najmniej 10% pacjentów leczonych erlotynibem w dawce 100 mg i gemcytabiną zestawiono w tabeli 3 z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia w skali NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

W celu uszeregowania działań niepożądanych według częstości występowania stosowane są następujące określenia: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Bardzo częste działania niepożądane w badaniu PA.3 (grupa pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg)

Stopień wg NCI-CTC	Erlotynib N = 259			Placebo N = 256		
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4
<b>Terminologia MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Ogólna liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	99	48	22	97	48	16
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Zakażenia*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Zmniejszenie masy ciała	39	2	0	29	<1	0
<i>Zaburzenia psychiczne</i>						
Depresja	19	2	0	14	<1	0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>						
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
Ból głowy	15	<1	0	10	0	0
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Kaszel	16	0	0	11	0	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Biegunka**	48	5	<1	36	2	0
Zapalenie jamy ustnej	22	<1	0	12	0	0
Niestrawność	17	<1	0	13	<1	0
Wzdęcie	13	0	0	9	<1	0

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka***	69	5	0	30	1	0
Łysienie	14	0	0	11	0	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Zmęczenie	73	14	2	70	13	2
Gorączka	36	3	0	30	4	0
Dreszcze	12	0	0	9	0	0

\* Ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, obejmowały zapalenie płuc, posocznicę i zapalenie tkanki łącznej.

\*\* Może prowadzić do odwodnienia, hipokaliemii i niewydolności nerek.

\*\*\* Wysypka w tym wysypka trądzikopodobna.

### Inne obserwacje

Bezpieczeństwo erlotynibu oceniono na podstawie danych od ponad 1500 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 150 mg erlotynibu w monoterapii oraz od ponad 300 pacjentów, którzy otrzymywali erlotynib w dawce 100 mg lub 150 mg w skojarzeniu z gemcytabiną.

Niżej wymienione reakcje niepożądane występowały u pacjentów, którzy byli leczeni erlotynibem w monoterapii oraz u pacjentów, którzy byli leczeni erlotynibem w skojarzeniu z chemioterapią.

Bardzo częste działania niepożądane z badań BR21 oraz PA3 zestawiono w Tabelach 1 i 3, inne zdarzenia, w tym z innych badań zestawiono w Tabeli 4.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4: Podsumowanie reakcji niepożądanych pod względem częstości występowania:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (1/10)	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często (1/1000 do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
Zaburzenia oka		-Zapalenie rogówki -Zapalenie spojówek <sup>1</sup>	-Zmiany dotyczące rzęs <sup>2</sup>		-Perforacje rogówki -Owrzodzenia rogówki -Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		-Krwawienie z nosa	-Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) <sup>3</sup>		
Zaburzenia żołądka i jelit	-Biegunka <sup>7</sup>	-Krwawienie z przewodu pokarmowego <sup>4,7</sup>	-Perforacje przewodu pokarmowego <sup>7</sup>		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby <sup>5</sup>			-Niewydolność wątroby <sup>6</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:		-Łysienie -Suchość skóry <sup>1</sup> -Zanokcica -Zapalenie mieszków włosowych -Trądzik/ Trądzikowate zapalenie skóry -Pęknięcia skóry	-Nadmierne owłosienie -Zmiany dotyczące brwi oraz kruche i wiotkie paznokcie -Łagodne reakcje skórne, takie jak przebarwienia	-Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	-Zespół Stevensa-Johnsona/Martwicetwica toksyczna rozpryskowa naskórka <sup>7</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		-Niewydolność nerek <sup>1</sup>	-Zapalenie nerek <sup>1</sup> -Białkomocz <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> W badaniu klinicznym PA.3.

<sup>2</sup> W tym wrastanie rzęs, nadmierny wzrost i pogrubienie rzęs.

<sup>3</sup> W tym przypadki zakończone zgonem, u pacjentów otrzymujących erlotynib z powodu NDRP lub innych zaawansowanych nowotworów litych (patrz punkt 4.4). Częściej zaobserwowano to wśród pacjentów w Japonii (patrz punkt 4.4).

<sup>4</sup> W badaniach klinicznych, niektóre przypadki były związane z jednoczesnym stosowaniem warfaryny, a niektóre z podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (patrz także punkt 4.5).

<sup>5</sup> W tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginianowej - AspAT, stężenie bilirubiny we krwi. Występowały one bardzo często w badaniu klinicznym PA.3 i często w badaniu klinicznym BR.21. Przeważnie zaburzenia te miały niewielkie lub umiarkowane nasilenie, miały charakter przemijający lub były związane z przerzutami do wątroby.

<sup>6</sup> W tym z przypadkami zgonów. Czynnikiem sprzyjającym były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę (patrz punkt 4.4).

<sup>7</sup> W tym z przypadkami zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Tolerowane były pojedyncze dawki doustne do 1000 mg erlotynibu u zdrowych osób i do 1600 mg u chorych na nowotwory. Dawki 200 mg podawane dwa razy na dobę zdrowym ochotnikom były źle tolerowane po zaledwie kilku dniach stosowania. Jak wynika z danych uzyskanych na podstawie tych

badzeń, ciężkie działania niepożądane, takie jak biegunka, wysypka i ewentualnie zwiększona aktywność aminotransferaz, mogą występować po podaniu dawki większej niż zalecana.

#### Postępowanie

W przypadku, gdy podejrzewane jest przedawkowanie, należy zaprzestać leczenia produktem Varlota i wdrożyć leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE03

#### Mechanizm działania

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nieklinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci.

Mutacje EGFR mogą prowadzić do istotnej aktywacji antyapoptotycznych oraz proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekaźnictwa sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach guzów nowotworowych wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W wyniku blokowania przekaźnictwa zstępującego zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzną ścieżkę apoptozy. W modelach mysich z wymuszoną ekspresją receptora EGFR wykazującego aktywującą mutację, obserwuje się regresję guza.

#### Skuteczność kliniczna

- Leczenie pierwszego wyboru pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami EGFR (erlotynib stosowany w monoterapii):

Skuteczność erlotynibu w leczeniu pierwszego wyboru pacjentów z NDRP z mutacjami aktywującymi EGFR, wykazano w otwartym, randomizowanym badaniu III fazy (ML20650, EURTAC). Badanie to przeprowadzono z udziałem pacjentów rasy kaukaskiej z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium IIIB i IV), którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii ani żadnego układowego leczenia przeciwnowotworowego w związku z zaawansowanym nowotworem, i u których występują mutacje w domenie kinazy tyrozynowej EGFR (delecja w egzonie 19. lub mutacja w egzonie 21.). Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup mających otrzymywać erlotynib w dawce 150 mg na dobę lub do 4 cykli dwulekowego schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny.

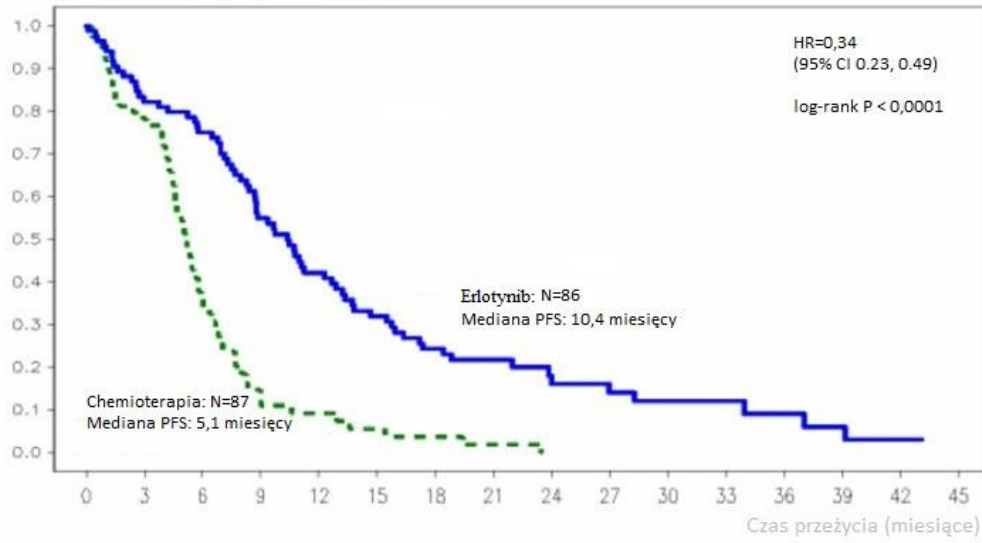
Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był oceniany przez badaczy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Wyniki dotyczące skuteczności są podsumowane w Tabeli 5.

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla ocenianego przez badaczy PFS w badaniu ML20650 (EURTAC) (data zakończenia zbierania danych: kwiecień 2012)



Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS)



LICZBA NARAŻONYCH:

CHEMIOTERAPIA	87	52	21	8	5	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
ERLOTYNIB	86	69	62	43	33	25	19	14	8	7	6	4	3	2	1

LECZENIE OD MOMENTU  
RANDOMIZACJI

----- CHEMIOTERAPIA

————— ERLOTYNIB

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności erlotynibu względem chemioterapii w badaniu ML20650 (EURTAC)

		<b>Erlotynib</b>	<b>Chemio- terapia</b>	<b>Ryzyko względne (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
Wcześniej zaplanowana analiza pośrednia (35% dojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego) (n=153) data zakończenia zbierania danych: sierpień 2010		n=77	n=76		
	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Przeżycie bez progresji choroby (PFS, mediana w miesiącach) * Ocena badacza **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Niezależna ocena**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Przeżycie całkowite (OS) (miesiące)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analiza eksploracyjna (40% dojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego) (n=173) data zakończenia zbierania danych: styczeń 2011		n=86	n=87		
	PFS (mediana w miesiącach), Ocena badacza	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Przeżycie całkowite (OS) (miesiące)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Analiza zaktualizowana (62% dojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego) (n=173) data zakończenia zbierania danych: kwiecień 2012		n=86	n=87		
	PFS (mediana w miesiącach)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (miesiące)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR (ang. *complete response*) - odpowiedź całkowita; PR (ang. *partial response*) - odpowiedź częściowa

\* Odnotowano zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 58%

\*\* Ogólny współczynnik zgodności pomiędzy oceną badaczy i niezależnej komisji wyniósł 70%

\*\*\* W wyniku nasilonego zjawiska "crossover", 82% pacjentów otrzymało późniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR; wszyscy pacjenci z wyjątkiem 2, otrzymali erlotynib.

#### - Leczenie podtrzymujące pacjentów NDRP po chemioterapii pierwszego wyboru (erlotynib podawany w monoterapii):

Skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszego wyboru pacjentów z NDRP, badano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (BO18192, SATURN). Badanie to przeprowadzono u 889 pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których nie doszło do progresji choroby po otrzymaniu czterech cykli chemioterapii składających się z dwóch leków, opartych na pochodnych platyny. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej doustnie erlotynib w dawce 150 mg lub placebo raz na dobę, dopóki nie wystąpiła progresja choroby. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania uwzględnił czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*) w całej grupie pacjentów. Cechy demograficzne oraz cechy opisujące chorobę nowotworową były równomiernie rozłożone w obu grupach pacjentów. Pacjenci, u których stwierdzano stan sprawności >1 stopnia wg ECOG oraz pacjenci z istotnymi współistniejącymi chorobami wątroby lub nerek nie byli włączani do badania.

W badaniu wykazano korzyść pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był PFS (HR=0,71 p<0,0001), oraz drugorzędowego punktu końcowego, jakim był OS (HR=0,81 p=0,0088) w całej populacji pacjentów. Jednakże największą korzyść obserwowano, na podstawie zaplanowanej wcześniej analizy eksploracyjnej, u pacjentów z aktywującymi mutacjami EGFR (n=49), u których wykazano znaczącą korzyść pod względem PFS (HR=0,10, 95% CI, 0,04 do 0,25; p<0,0001), a HR dotyczący czasu przeżycia całkowitego wyniósł 0,83 (95% CI, 0,34 do 2,02). Sześćdziesiąt siedem procent pacjentów przyjmujących placebo w podgrupie z aktywującą mutacją EGFR otrzymało leczenie drugiego lub dalszego rzutu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR).

Badanie B025460 (IUNO) przeprowadzono z udziałem 643 pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których w guzach nowotworowych nie stwierdzono obecności aktywującej mutacji EGFR (delecja w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) oraz, u których nie doszło do progresji choroby po czterech cyklach chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Celem badania było porównanie czasu przeżycia całkowitego w leczeniu podtrzymującym z udziałem erlotynibu do czasu przeżycia całkowitego w przypadku erlotynibu podawanego w momencie progresji choroby. Badanie nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego. Czas przeżycia całkowitego u pacjentów przyjmujących erlotynib w leczeniu podtrzymującym nie był dłuższy niż u pacjentów przyjmujących erlotynib w leczeniu drugiego wyboru, u których w guzach nowotworowych nie stwierdzono obecności aktywującej mutacji EGFR (HR=1,02, 95% CI, 0,85 do 1,22, p=0,82). Drugorzędowy punkt końcowy jakim był PFS nie wykazał żadnej różnicy pomiędzy erlotynibem i placebo w leczeniu podtrzymującym (HR=0,94, 95% CI, 0,80 do 1,11; p=0,48).

Na podstawie wyników badania B025460 (IUNO), erlotynib nie jest zalecany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów bez aktywującej mutacji EGFR.

#### - Leczenie pacjentów z NDRP po niepowodzeniu przynajmniej jednej wcześniejszej chemioterapii (erlotynib podawany w monoterapii):

Skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu w leczeniu drugiego i trzeciego wyboru wykazano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (BR.21), przeprowadzonym u 731 pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie erlotynib w dawce 150 mg lub placebo raz na dobę. Punkty końcowe badania obejmowały czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia nasilenia objawów raka płuca (kaszel, duszność i ból) i tolerancję. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas przeżycia.

Cechy demograficzne były równomiernie rozłożone w obu grupach pacjentów. Około dwie trzecie pacjentów stanowili mężczyźni i u około jednej trzeciej wyjściowy stan sprawności (PS) wg ECOG wynosił 2, a u 9% pacjentów stwierdzano stan sprawności 3. stopnia wg ECOG. Dziewięćdziesiąt trzy procent i 92% wszystkich pacjentów, odpowiednio, z grupy otrzymującej erlotynib i placebo, uprzednio poddawano leczeniu z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny, a u odpowiednio 36% i 37% wszystkich pacjentów zastosowano uprzednio taksany.

Skorygowany stosunek ryzyka HR zgonu w grupie pacjentów otrzymujących erlotynib w stosunku do grupy otrzymującej placebo wynosił 0,73 (95% przedział ufności - CI, 0,60 do 0,87) ( $p = 0,001$ ). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach wynosił 31,2% oraz 21,5%, odpowiednio dla grupy leczonej erlotynibem i grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 6,7 miesięcy w grupie otrzymującej erlotynib (95% przedział ufności - CI; 5,5 do 7,8 miesięcy) w porównaniu do 4,7 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (95% CI; 4,1 do 6,3 miesięcy).

Badano wpływ na czas przeżycia całkowitego w różnych podgrupach pacjentów. Wpływ leczenia erlotynibem na czas przeżycia całkowitego był podobny u pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności PS 2-3 wg ECOG (HR = 0,77; 95% CI 0,6-1,0) i PS 0-1 (HR=0,73; 95% CI 0,6-0,9), u mężczyzn (HR = 0,76; 95% CI 0,6-0,9) i u kobiet (HR = 0,80; 95% CI 0,6-1,1), u pacjentów w wieku < 65 lat (HR = 0,75; 95% CI 0,6-0,9) i u pacjentów wieku podeszłym (HR=0,79; 95% CI 0,6-1,0), u pacjentów, u których wcześniej zastosowano jeden schemat chemioterapii (HR = 0,76; 95% CI 0,61,0) lub więcej niż jeden schemat chemioterapii (HR=0,75;95% CI 0,6-1,0), u pacjentów rasy kaukaskiej (HR = 0,79; 95% CI 0,6-1,0) i u pacjentów rasy azjatyckiej (HR = 0,61; 95% CI 0,4-1,0), u pacjentów z rakiem gruczołowym (HR=0,71; 95% CI 0,6-0,9) i u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (HR = 0,67; 95% CI 0,5-0,9), lecz nie u pacjentów z innymi typami histologicznymi (HR = 1,04; 95% CI 0,7-1,5), u pacjentów w IV stopniu klinicznego zaawansowania przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,92; 95% CI 0,7-1,2) i u pacjentów ze stopniem klinicznego zaawansowania < IV przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,65; 95% CI 0,5-0,8). Pacjenci, którzy nigdy nie palili tytoniu odnieśli dużo większą korzyść z leczenia erlotynibem (HR dla przeżycia = 0,42; 95% CI 0,28-0,64) w porównaniu do pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości palili tytoń (HR = 0,87; 95% CI 0,71-1,05).

U 45% pacjentów, u których oznaczono ekspresję receptora EGFR, współczynnik ryzyka wynosił 0,68 (95% CI 0,49-0,94) dla pacjentów, u których wykazano ekspresję receptora EGFR, i 0,93 (95% CI 0,63-1,36) dla pacjentów, u których wyniki oznaczenia ekspresji receptora EGFR były negatywne (oznaczane w badaniu immunohistochemicznym przy użyciu zestawu EGFR pharmDx i definiujące status EGFR-ujemny jako mniej niż 10% wybarwionych komórek nowotworowych). U pozostałych 55% pacjentów, u których stopień ekspresji receptora EGFR był nieznany, iloraz ryzyka wynosił 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Mediana PFS wynosiła 9,7 tygodni w grupie leczonej erlotynibem (95% CI, 8,4 do 12,4 tygodni) w porównaniu do 8 tygodni w grupie otrzymującej placebo (95% CI, 7,9 do 8,1 tygodni).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany wg skali RECIST w grupie pacjentów leczonych erlotynibem wynosił 8,9% (95% CI, 6,4 do 12,0%). Pierwszych 330 pacjentów oceniano centralnie (odsetek odpowiedzi 6,2%); 401 pacjentów oceniali badacze (odsetek odpowiedzi 11,2%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 34,3 tygodni i wahała się od 9,7 do 57,6+ tygodni. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby wynosił 44,0% i 27,5% odpowiednio w grupie leczonej erlotynibem i w grupie otrzymującej placebo ( $p = 0,004$ ).

Korzyść z leczenia erlotynibem pod względem przeżycia obserwowano także u pacjentów, u których nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi ze strony nowotworu (wg skali RECIST). Dowodzi tego wartość stosunku ryzyka zgonu wynosząca 0,82 (95% CI, 0,68 do 0,99) u pacjentów, u których najlepszą uzyskaną odpowiedzią była stabilizacja lub progresja choroby.

Leczenie erlotynibem przyniosło korzyści dotyczące objawów choroby poprzez znaczące wydłużenie czasu do wystąpienia nasilenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu do placebo.

**- Rak trzustki erlotynib podawany równocześnie z gemcytabiną w badaniu PA.3):**

Skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego wyboru oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem trzustki lub rakiem trzustki z przerzutami. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej erlotynib lub placebo raz na dobę w sposób ciągły oraz gemcytabinę dożylnie (1000 mg/m<sup>2</sup>; cykl 1. - dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 w cyklu trwającym 8 tygodni; cykl 2. i następane - dni 1, 8 i 15 w cyklu trwającym 4 tygodnie [dawka i sposób podawania zatwierdzone dla raka trzustki - patrz charakterystyka produktu leczniczego dla gemcytabiny]). Erlotynib lub placebo przyjmowane były doustnie raz na dobę, do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego.

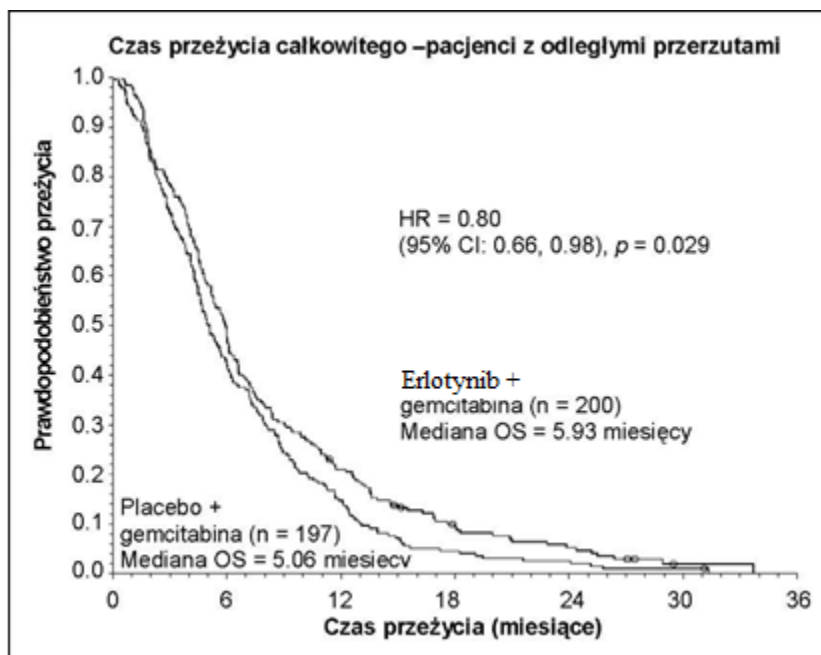
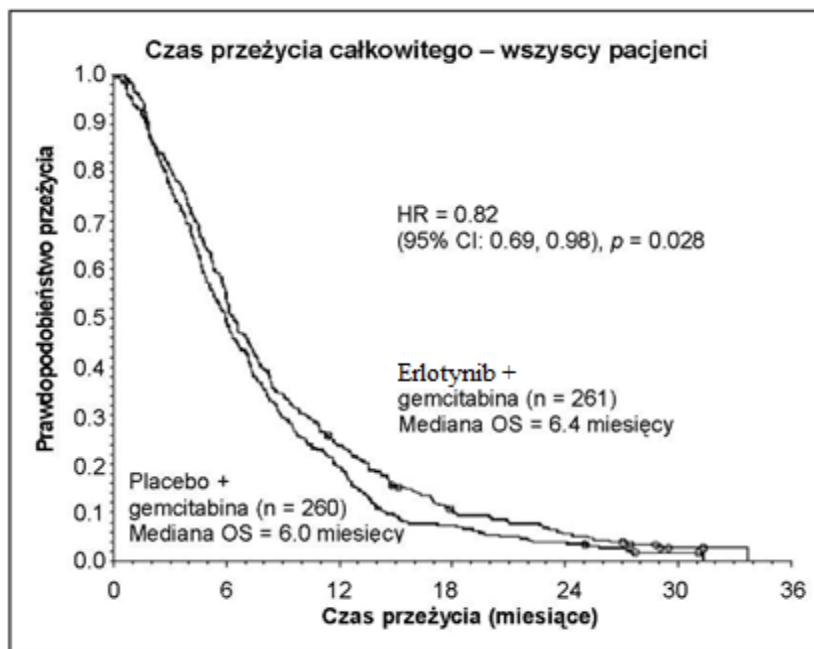
Cechy demograficzne i charakterystyka choroby były wyjściowo podobne w obu grupach pacjentów - grupie otrzymującej erlotynib w dawce 100 mg wraz z gemcytabiną oraz w grupie otrzymującej placebo wraz z gemcytabiną - z wyjątkiem nieznacznie większego odsetka kobiet w grupie erlotynib/gemcytabina w porównaniu z grupą placebo/gemcytabina:

Dane wyjściowe	Erlotynib	Placebo
Kobiety	51%	44%
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG (PS) = 0	31%	32%
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG (PS) = 1	51%	51%
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG (PS) = 2	17%	17%
Choroba rozsiana wyjściowo	77%	76%

Przeżycie oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat* - ITT) na podstawie danych dotyczących przeżycia zebranych w okresie obserwacji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (wyniki dla grup pacjentów z chorobą rozsianą i miejscowo zaawansowaną pochodzą z analizy podgrup).

Parametr	Erlotynib (miesiące)	Placebo (miesiące)	Δ (miesiące)	CI dla Δ	HR	CI dla HR	wartość p
Cała populacja							

Mediana czasu przeżycia całkowitego	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Średni czas przeżycia całkowitego	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populacja z chorobą rozsianą							
Mediana czasu przeżycia całkowitego	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Średni czas przeżycia całkowitego	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populacja z chorobą miejscowo zaawansowaną							
Mediana czasu przeżycia całkowitego	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Średni czas przeżycia całkowitego	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



W analizie retrospektywnej („*post-hoc*”) stwierdzono, że pacjenci z korzystnym wyjściowym stanem klinicznym (ból o małym nasileniu, dobra jakość życia, dobry stan sprawności) mogą uzyskać większą korzyść ze stosowania erlotynibu. Korzyść ta jest szczególnie silnie skorelowana z małym nasileniem bólu.

W analizie retrospektywnej („*post-hoc*”) wykazano, że pacjenci przyjmujący erlotynib, u których pojawiła się wysypka, osiągnęli dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentami, u których wysypka nie wystąpiła (mediana OS = 7,2 mies. vs 5 mies., HR: 0,61). U 90% pacjentów leczonych erlotynibem wysypka wystąpiła w ciągu pierwszych 44 dni. Mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 10 dni.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego erlotynib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca i rak trzustki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Maksymalne stężenia erlotynibu w osoczu uzyskuje się w ciągu około 4 godzin po podaniu doustnym. Badanie przeprowadzone u zdrowych ochotników pozwoliło uzyskać szacunkową wartość biodostępności całkowitej równą 59%. Ekspozycja po podaniu doustnym może ulegać zwiększeniu pod wpływem żywienia.

### Dystrybucja

Średnia rzeczywista objętość dystrybucji erlotynibu wynosi 232 l. Erlotynib jest dystrybuowany do tkanki nowotworowej u ludzi. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 4 pacjentów (3 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc - NDRP i 1 z rakiem krtani) otrzymujących erlotynib doustnie w dawce 150 mg na dobę, stężenie erlotynibu w próbkach guza po wycięciu chirurgicznym w 9 dniu leczenia wynosiły średnio 1,185 ng/g tkanki. Odpowiada to ogólnej średniej wartości sięgającej 63% (zakres 5-161%) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Główne czynne metabolity były obecne w guzie nowotworowym w stężeniach wynoszących średnio 160 ng/g tkanki, co odpowiada ogólnej średniej wartości 113% (zakres 88-130%) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Erlotynib wiąże się z białkami osocza w około 95%. Erlotynib wiąże się z albuminami osocza i z kwaśną  $\alpha_1$ -glikoproteiną (AAG).

### Metabolizm

U ludzi erlotynib jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu (CYP), głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych, może być elementem klirensu metabolicznego erlotynibu.

Zidentyfikowano trzy główne szlaki metaboliczne: 1) O-demetylację po jednej lub obu stronach łańcucha, z późniejszym utlenianiem do kwasów karboksylowych; 2) utlenianie grupy acetylenowej, a następnie hydroliza do kwasu arylokarboksylowego; 3) hydroksylację pierścienia aromatycznego grupy fenyloacetylenowej. Główne metabolity erlotynibu, OSI-420 i OSI-413, powstałe w wyniku O-demetylacji po jednej stronie łańcucha, wykazywały siłę działania porównywalną do erlotynibu w nieklinicznych testach *in vitro* oraz w modelach nowotworów *in vivo*. Występują one w osoczu w stężeniach <10% stężenia erlotynibu i wykazują podobną farmakokinetykę jak erlotynib.

### Eliminacja

Erlotynib jest wydalany przede wszystkim w postaci metabolitów z kałem (>90%), a wydalanie nerkowe stanowi tylko niewielką część (około 9%) dawki doustnej. Mniej niż 2% dawki doustnej wydalano w postaci macierzystego leku. Farmakokinetyczna analiza populacyjna u 591 pacjentów przyjmujących erlotynib jako jedyny lek wykazała, że średni całkowity klirens wynosi 4,47 l/h, a mediana okresu półtrwania wynosi 36,2 godzin. Można więc oczekiwać, że czas potrzebny do uzyskania stanu stacjonarnego stężenia w osoczu będzie wynosił około 7-8 dni.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### Palacze tytoniu

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności pomiędzy przewidywaną wartością całkowitego klirensu a wiekiem, masą ciała, płcią i grupą etniczną pacjenta. Czynniki zależne od pacjenta, które korelowały z farmakokinetyką erlotynibu, obejmowały



stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, AAG i aktualne palenie papierosów. Zwiększone stężenia bilirubiny całkowitej i AAG były związane z wolniejszym wydalaniem erlotynibu. Kliniczne znaczenie tych różnic nie jest jasne. Jednakże, u palaczy szybkość wydalania erlotynibu była większa. Potwierdzono to w badaniu farmakokinetycznym osób zdrowych niepalących i aktualnie palących papierosy, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną 150 mg erlotynibu. Średnia geometryczna  $C_{max}$  wynosiła 1056 ng/ml u osób niepalących i 689 ng/ml u osób palących, przy średnim stosunku osób palących do niepalących wynoszącym 65,2% (95% CI: 44,3 do 95,9,  $p = 0,031$ ). Średnia geometryczna  $AUC_{0-inf}$  wynosiła 18726 ng•h/ml wśród osób niepalących i 6718 ng•h/ml wśród osób palących, przy średnim stosunku wynoszącym 35,9% (95% CI: 23,7 do 54,3,  $p < 0,0001$ ). Średnia geometryczna  $C_{24h}$  wynosiła 288 ng/ml wśród osób niepalących i 34,8 ng/ml wśród osób palących, przy średnim stosunku wynoszącym 12,1% (95% CI: 4,82 do 30,2,  $p = 0,0001$ ).

W badaniu rejestracyjnym III fazy u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u osób aktualnie palących papierosy, średnie wartości najmniejszych stężeń leku w surowicy krwi wynosiły 0,65 µg/ml ( $n=16$ ) i były one około dwukrotnie mniejsze niż u pacjentów uprzednio palących papierosy lub nigdy niepalących (1,28 µg/ml,  $n=108$ ). Efektowi temu towarzyszyło zwiększenie klirensu erlotynibu o 24%. W badaniu I fazy z eskalacją dawki erlotynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy byli aktualnymi palaczami papierosów, na podstawie analiz farmakokinetycznych wykazano proporcjonalny wzrost średnich stężeń erlotynibu wraz ze zwiększeniem dawki erlotynibu ze 150 mg do maksymalnej dawki tolerowanej 300 mg. Po podaniu dawki 300 mg średnie wartości najmniejszych stężeń leku w surowicy krwi u pacjentów aktualnie palących papierosy wynosiły 1,22 µg/ml ( $n=17$ ).

Na podstawie wyników badań dotyczących farmakokinetyki, osobom palącym papierosy należy doradzić zaprzestanie palenia w trakcie przyjmowania erlotynibu, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy dotyczącej farmakokinetyki, obecność opioidów wydaje się zwiększać ekspozycję o około 11%.

Inna farmakokinetyczna analiza populacyjna została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących erlotynibu zebranych od 204 pacjentów z rakiem trzustki, którzy otrzymywali erlotynib wraz z gemcytabiną. Analiza ta wykazała, że czynniki wpływające na klirens erlotynibu u pacjentów w badaniu dotyczącym raka trzustki były bardzo podobne do czynników obserwowanych we wcześniejszej analizie farmakokinetycznej gdzie stosowano lek w monoterapii. Nie zidentyfikowano nowych działań zależnych od zmiennych towarzyszących. Równoczesne podawanie gemcytabiny nie wpływało na klirens osoczowy erlotynibu.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie prowadzono specjalnych badań u dzieci i młodzieży.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Erlotynib jest wydalany przede wszystkim przy udziale wątroby. W grupie pacjentów z litym guzami i umiarkowaną niewydolnością wątroby (punktacja w skali Child-Pugh 7-9), średnie geometryczna  $AUC_{0-t}$  i  $C_{max}$  erlotynibu wynosiły odpowiednio: 27 000 ng•h/ml i 805 ng/ml, w porównaniu do 29 300 ng•h/ml i 1090 ng/ml w grupie pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, w tym pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby lub przerzutami do wątroby. Pomimo, że  $C_{max}$  było znamienne mniejsze w grupie pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, różnica ta nie jest klinicznie istotna. Brak danych dotyczących wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę erlotynibu. W farmakokinetycznej

analizie populacyjnej zwiększone stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy wiązały się z wolniejszym wydalaniem erlotynibu.

#### Zaburzenia czynności nerek

Erlotynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalone przez nerki, ponieważ mniej niż 9% pojedynczej dawki jest wydalone z moczem. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności między wydalaniem erlotynibu a klirensem kreatyniny, ale nie ma danych dotyczących pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi  $<15$  ml/min.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne po wielokrotnym podaniu, obserwowane u co najmniej jednego gatunku zwierząt lub w co najmniej jednym badaniu, obejmowały zmiany w rogówce (zanik, owrzodzenie), skórze (zwyrodnienie i zapalenie mieszków włosowych, zaczerwienienie, łysienie), jajnikach (zanik), wątrobie (martwica wątroby), nerkach (martwica brodawek nerkowych i poszerzenie cewek) i przewodzie pokarmowym (opóźnione opróżnianie żołądka i biegunka). Parametry czerwonych krwinek były obniżone, natomiast liczba krwinek białych, głównie granulocytów obojętnochłonnych, ulegała zwiększeniu. Stwierdzano związane z leczeniem zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny we krwi. Wyniki te obserwowano przy ekspozycji na lek znacznie poniżej wartości istotnych klinicznie.

Na podstawie mechanizmu działania erlotynibu można wnioskować, że może on mieć właściwości teratogenne. Dane pochodzące z badań działania toksycznego na reprodukcję u szczurów i królików w dawkach zbliżonych do maksymalnej dawki tolerowanej i (lub) dawek toksycznych dla matki wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (embriotoksyczność u szczurów, resorpcję zarodka i działanie toksyczne na płód u królików) i rozwój (zmniejszenie wzrastania i przeżywalności potomstwa u szczurów), ale nie wykazały działania teratogenne i szkodliwego wpływu na płodność. Obserwowano to przy ekspozycji na lek na poziomie wartości istotnych klinicznie.

Erlotynib dawał negatywne wyniki w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności. Dwuletnie badania dotyczące działania rakotwórczego z zastosowaniem erlotynibu u szczurów i myszy w dawkach nieprzekraczających dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi, dały negatywne wyniki (do dawek dwukrotnie i dziesięciokrotnie większych, odpowiednio, na podstawie  $C_{max}$  i (lub) AUC).

Skórną reakcję fototoksyczną o niewielkim nasileniu obserwowano u szczurów po naświetlaniu promieniowaniem UV.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Magnezu stearynian (E470b)

#### Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Sodu wodorowęglan

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD  
86, Bulgaria blvd.  
1680 Sofia,  
Bułgaria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25 mg: 23772  
50 mg: 23773  
100 mg: 23774  
150 mg: 23775

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

28.02.2017

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2020-04-02

