

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erlotinib Glenmark, 25 mg, tabletki powlekane
Erlotinib Glenmark, 100 mg, tabletki powlekane
Erlotinib Glenmark, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Erlotinib Glenmark, 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg erlotynibu (w postaci erlotynibu chlorowodoru).

Erlotinib Glenmark, 100 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg erlotynibu (w postaci erlotynibu chlorowodoru).

Erlotinib Glenmark, 150 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg erlotynibu (w postaci erlotynibu chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Erlotinib Glenmark, 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 23,98 mg laktozy jednowodnej.

Erlotinib Glenmark, 100 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 95,93 mg laktozy jednowodnej.

Erlotinib Glenmark, 150 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 143,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Erlotinib Glenmark, 25 mg, tabletki powlekane

Białe lub żółtawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „25”. Średnica tabletki wynosi 6,1 mm.

Erlotinib Glenmark, 100 mg, tabletki powlekane

Białe lub żółtawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „100”. Średnica tabletki wynosi 8,9 mm.

Erlotinib Glenmark, 150 mg, tabletki powlekane

Białe lub żółtawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „150”. Średnica tabletki wynosi 10,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Erlotinib Glenmark jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR.

Produkt leczniczy Erlotinib Glenmark jest także wskazany jako zmiana leczenia podtrzymującego u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu.

Produkt leczniczy Erlotinib Glenmark jest także wskazany w leczeniu pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Erlotinib Glenmark u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia nie są odpowiednie.

Przepisując produkt leczniczy Erlotinib Glenmark 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 leczniczy Erlotinib Glenmark w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.

Przepisując produkt leczniczy Erlotinib Glenmark 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 Erlotinib Glenmark powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniem (patrz punkt 4.1).

Zalecana dawka dobową produktu leczniczego Erlotinib Glenmark wynosi 150 mg. Należy ją przyjmować co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

Pacjenci z rakiem trzustki

Zalecana dawka dobową produktu leczniczego Erlotinib Glenmark wynosi 100 mg. Należy ją przyjmować co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku, w skojarzeniu z gemcytabiną (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla gemcytabiny w raku trzustki). U pacjentów, u których nie wystąpiła wysypka w ciągu pierwszych 4-8 tygodni leczenia, należy ponownie ocenić zasadność kontynuacji stosowania produktu leczniczego Erlotinib Glenmark (patrz punkt 5.1).

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

Produkt leczniczy Erlotinib Glenmark jest dostępny w postaci tabletek o mocy 25 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

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 1,5 razy większe niż górna granica normy). 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 leczniczego Erlotinib Glenmark u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności erlotynibu stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erlotinib Glenmark u dzieci i młodzieży.

Stosowanie u palaczy tytoniu

Wykazano, że palenie tytoniu zmniejsza ekspozycję na erlotynib o 50-60%. Maksymalna tolerowana dawka produktu leczniczego Erlotinib Glenmark u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy nadal palą papierosy wynosiła 300 mg. Skuteczność dawki 300 mg w leczeniu drugiego rzutu po niepowodzeniu chemioterapii w porównaniu z zalecaną dawką 150 mg nie była większa u pacjentów, którzy nadal palą papierosy. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania były porównywalne pomiędzy dawkami 300 mg i 150 mg; stwierdzono jednak liczbowe zwiększenie częstości występowania wysypki, choroby śródmiąższowej płuc i biegunki u pacjentów otrzymujących większą dawkę erlotynibu. Osobom aktualnie palącym należy zalecić zaprzestanie palenia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

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

Rozważając zastosowanie produktu leczniczego Erlotinib Glenmark w leczeniu pierwszego rzutu lub leczeniu podtrzymującym pacjenta z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami ważne jest określenie statusu 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.

Stosowanie u palaczy tytoniu

Osobom palącym tytoń należy zalecić zaprzestanie palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w osoczu osób palących jest mniejsze niż u osób niepalących. Prawdopodobnie stopień zmniejszenia stężenia ma znaczenie kliniczne (patrz punkty 4.2, 4.5, 5.1 i 5.2).

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów otrzymujących erlotynib z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka trzustki lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, zgłaszano niezbyt często przypadki choroby podobnej w obrazie do śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD), w tym przypadki śmiertelne. W badaniu głównym BR.21 pacjentów z NDRP, częstość występowania ILD (0,8%) w grupie otrzymującej placebo była taka sama jak w grupie otrzymującej erlotynib. W metaanalizie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów z NDRP (wyłączając badanie fazy I i badanie fazy II z jedną grupą badawczą z powodu braku grupy kontrolnej) częstość występowania choroby o podobnym obrazie do ILD wynosiła 0,9% u pacjentów otrzymujących erlotynib w porównaniu do 0,4% w grupach kontrolnych. W badaniu z udziałem pacjentów z rakiem trzustki, dotyczącym jednoczesnego stosowania gemcytabiny, częstość występowania choroby o podobnym obrazie do ILD wynosiła 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 chorobę o podobnym obrazie do ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, zarastające 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 predysponujące lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub wcześniej stosowana chemioterapia, wcześniejsza radioterapia, występujące wcześniej zmiany miąższowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc. Większą częstość występowania ILD (około 5%, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym 1,5%) zaobserwowano wśród pacjentów 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 erlotynibu do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. Pacjentów leczonych erlotynibem jednocześnie z gemcytabiną należy uważnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia objawów toksyczności podobnych w obrazie do śródmiąższowej choroby płuc. W razie rozpoznania ILD, erlotynib należy odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie, jeśli konieczne (patrz punkt 4.8).

Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadko występujące przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50% pacjentów przyjmujących erlotynib. Jeśli wystąpi biegunka o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. U niektórych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. Nie przeprowadzono badań, w których zmniejszono dawki o 25 mg. Jeśli wystąpi ciężka lub uporczywa biegunka, nudności, jadłowstręt lub wymioty z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie erlotynibu i wdrożyć postępowanie zapobiegające odwodnieniu (patrz punkt 4.8). Rzadko zgłaszano przypadki hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym zakończone zgonem). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem jednocześnie otrzymywanej chemioterapii. Jeśli wystąpi ciężka lub uporczywa biegunka, lub czynniki prowadzące do odwodnienia, szczególnie u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka (szczególnie jednoczesne przyjmowanie chemioterapii i innych leków, predysponujące objawy lub choroby, lub inne czynniki, w tym podeszły wiek), leczenie erlotynibem należy przerwać i podjąć odpowiednie działania w celu intensywnego nawodnienia pacjentów drogą

dożylną. Ponadto, u pacjentów z ryzykiem odwodnienia należy monitorować czynność nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenie potasu.

Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Rzadko zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem) podczas przyjmowania erlotynibu. Czynniki predysponującymi były istniejąca wcześniej choroba wątroby lub jednoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. Dlatego, u tych pacjentów należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań czynności wątroby. Stosowanie erlotynibu należy przerwać, jeśli wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Nie należy stosować produktu leczniczego Erlotinib Glenmark u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Perforacja przewodu pokarmowego

Pacjenci przyjmujący erlotynib są w grupie ryzyka wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, które zgłaszano niezbyt często (w tym przypadki zakończone zgonem). Zwiększone ryzyko dotyczy pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, NLPZ, i (lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także pacjentów z wrzodem trawiennym lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie. U pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Erlotinib Glenmark (patrz punkt 4.8).

Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano pęcherzowe, pęcherzykowe i złuszczone zmiany skórne, w tym bardzo rzadko występujące przypadki przypominające zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Jeśli u pacjenta wystąpią nasilone zmiany skórne pęcherzowe, pęcherzykowe lub złuszczone, należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenie produktem Erlotinib Glenmark. Pacjentów z pęcherzowymi oraz złuszczeniowymi zmianami skórnymi należy ocenić pod kątem zakażenia skóry i zastosować odpowiednie leczenie zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Zaburzenia oka

Pacjenci z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub pogarszające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka powinni niezwłocznie skonsultować się z okulistą. Jeśli rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia rogówki zostanie potwierdzone, leczenie produktem Erlotinib Glenmark należy czasowo przerwać lub całkowicie zakończyć. Jeśli zdiagnozowano zapalenie rogówki, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Erlotinib Glenmark u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub nasiloną suchością oka. Stosowanie soczewek kontaktowych jest również czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki oraz owrzodzenia. Podczas stosowania erlotynibu bardzo rzadko zgłaszano perforację lub owrzodzenie rogówki (patrz punkt 4.8).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą nasilić toksyczne działanie. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem (patrz punkt 4.5).

Inne rodzaje interakcji

Rozpuszczalność erlotynibu zmniejsza się jeśli $\text{pH} > 5$. Produkty lecznicze, które zmieniają pH górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H2 czy leki zobojętniające kwas solny w żołądku mogą zmieniać rozpuszczalność erlotynibu oraz zmniejszyć jego biodostępność. Jest mało prawdopodobne, aby zwiększenie dawki produktu leczniczego Erlotinib Glenmark, podawanego jednocześnie ze tymi produktami leczniczymi, mogło zrekomensować zmniejszoną ekspozycję na lek. Należy unikać jednoczesnego stosowania erlotynibu i inhibitorów pompy protonowej. Nie jest znany wpływ jednoczesnego stosowania leków zobojętniających kwas solny w żołądku oraz antagonistów receptora H2 na erlotynib; jednak biodostępność erlotynibu może być zmniejszona. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania erlotynibu z tymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5). Jeśli podczas leczenia produktem Erlotinib Glenmark, konieczne jest podanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, należy

zastosować je co najmniej 4 godziny przed lub 2 godziny po dobowej dawce produktu leczniczego Erlotinib Glenmark.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Erlotinib i inne substraty CYP

Erlotinib jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 oraz umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8, a w warunkach *in vitro* jest również silnym inhibitorem reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym z udziałem UGT1A1.

Fizjologiczne znaczenie działania silnie hamującego CYP1A1 nie jest znane z powodu znacznie ograniczonej ekspresji CYP1A1 w tkankach ludzkich.

Podczas stosowania erlotynibu i cyprofloksacyny, umiarkowanego inhibitora CYP1A2, ekspozycja na erlotynib [wyrażona jako AUC] znacząco zwiększyła się o 39%, jednak stężenie maksymalne C_{max} nie zmieniło się znamienne statystycznie. Podobnie, ekspozycja na jego aktywny metabolit zwiększyła się o około 60% i o 48%, odpowiednio dla AUC i C_{max} . Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie cyprofloksacynę lub silny inhibitor CYP1A2 (np. fluwoksaminę) jednocześnie z erlotynibem. Jeśli wystąpią działania niepożądane związane ze stosowaniem erlotynibu, można zmniejszyć jego dawkę.

Wcześniejsze leczenie lub jednoczesne stosowanie erlotynibu z prototypowymi substratami CYP3A4, takimi jak midazolam i erytromycyna nie wpływało na ich klirens. Zmniejszało jednak biodostępność podawanego doustnie midazolamu do 24%. W innym badaniu klinicznym wykazano, że erlotynib nie wpływa na farmakokinetykę stosowanego jednocześnie paklitakselu, który jest substratem CYP3A4/2C8. Dlatego istotne interakcje wpływających na klirens innych substratów CYP3A4 są mało prawdopodobne.

Hamowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym może wywoływać interakcje z produktami leczniczymi, 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) stężenie bilirubiny w surowicy może być wyższe. Należy zachować ostrożność podczas leczenia takich pacjentów.

U ludzi, erlotynib jest metabolizowany przez układ cytochromów w wątrobie, 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 również wpływać na klirens metaboliczny erlotynibu. Mogą również wystąpić interakcje z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy lub są ich inhibitorami, lub induktorami.

Silne inhibitory CYP3A4 zmniejszają metabolizm erlotynibu i zwiększają 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 jeśli erlotynib jest jednocześnie stosowany z silnym inhibitorem CYP3A4, np. z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem), inhibitorami proteazy, erytromycyną lub klarytromycyną. Jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawkę erlotynibu, szczególnie jeśli pojawią się objawy toksyczności.

Silne induktory CYP3A4 zwiększają metabolizm erlotynibu i istotnie zmniejszają 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, zmniejszało o 69% medianę AUC erlotynibu. Jednoczesne zastosowanie ryfampicyny i erlotynibu w pojedynczej dawce 450 mg

zmniejszyło ekspozycję (AUC) na erlotynib średnio do 57,5% wartości po podaniu erlotynibu w pojedynczej dawce 150 mg bez jednoczesnego stosowania ryfampicyny. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego podawania produktu Erlotinib Glenmark z silnymi induktorami CYP3A4.

U pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne leczenie erlotynibem oraz silnym induktorem CYP3A4 np. ryfampicyną należy rozważyć zwiększenie dawki erlotynibu do 300 mg. Jednocześnie należy ściśle kontrolować u nich bezpieczeństwo leczenia (w tym czynność nerek i wątroby oraz stężenie elektrolitów w surowicy krwi). Jeśli 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 wystąpić po zastosowaniu innych induktorów CYP3A4, np. fenytoiny, karbamazepiny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z erlotynibem. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są induktorami CYP3A4.

Erlotinib i produkty lecznicze przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny

U pacjentów przyjmujących erlotynib zgłaszano interakcję z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny, w tym z warfaryną, która powodowała zwiększenie wartości znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. *International Normalised Ratio* - INR) i incydenty krwawień, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny należy regularnie wykonywać badania krwi, ze względu na możliwość wystąpienia zmian parametrów czasu protrombinowego lub INR.

Erlotinib i statyny

Jednoczesne stosowanie erlotynibu i produktów leczniczych z grupy statyn może zwiększać ryzyko miopatii spowodowanej statynami, w tym rzadko występującą rabdomiolizę.

Erlotinib i palacze tytoniu

Wyniki farmakokinetycznego badania interakcji z udziałem palących i niepalących pacjentów wykazały, że po 24 godzinach po podaniu erlotynibu, AUC_{inf} , C_{max} oraz stężenie w osoczu znacznie zmniejsza się, odpowiednio 2,8; 1,5 i 9 razy. Dlatego, pacjentom, którzy nadal palą tytoń należy zalecić jak najszybsze zaprzestanie palenia przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Erlotinib Glenmark, ponieważ palenie papierosów może zmniejszać stężenie leku w osoczu. Na podstawie danych z badania CURRENTS nie uzyskano dowodów na występowanie jakichkolwiek korzyści ze stosowania większej dawki erlotynibu wynoszącej 300 mg w porównaniu z zalecaną dawką 150 mg u czynnych palaczy tytoniu. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania były porównywalne pomiędzy dawkami 300 mg a 150 mg; stwierdzono jednak liczbowe zwiększenie częstości występowania wysypki, choroby śródmiąższowej płuc i biegunki u pacjentów otrzymujących większą dawkę erlotynibu (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

Erlotinib i inhibitory glikoproteiny-P

Erlotinib jest substratem dla glikoproteiny-P transportującej substancję czynną. Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny-P, np. cyklosporyny lub werapamilu może wpływać na zmianę dystrybucji i (lub) eliminacji erlotynibu. Następstwa tych interakcji w odniesieniu do, np. toksyczności dla OUN nie zostały ustalone. W takich przypadkach należy zachować ostrożność.

Erlotinib i produkty lecznicze zmieniające pH

Rozpuszczalność erlotynibu zmniejsza się jeśli $pH > 5$. 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, zmniejszyło ekspozycję na erlotynib [AUC] oraz stężenie maksymalne [C_{max}] odpowiednio o 46% i 61%. Nie zaobserwowano zmian T_{max} lub okresu półtrwania. Jednoczesne podawanie erlotynibu z antagonistą receptora H2, ranitydyną, w dawce 300 mg zmniejsza ekspozycję na erlotynib [AUC] oraz maksymalne stężenie [C_{max}] odpowiednio o 33% i 54%. Jest mało prawdopodobne, aby zwiększenie dawki produktu leczniczego Erlotinib Glenmark, podawanego jednocześnie ze tymi produktami leczniczymi, mogło zrekompensować zmniejszoną ekspozycję na lek. Jednak, kiedy podawano erlotynib naprzemiennie 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}] zmniejszały się odpowiednio tylko o 15% i 17%. Nie badano wpływu leków zobojętniających kwas solny w żołądku ani 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. Jeśli podczas leczenia produktem Erlotinib Glenmark konieczne jest podanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed lub 2 godziny po podaniu dobowej dawki produktu Erlotinib Glenmark. Jeśli rozważane jest podawanie ranitydyny, oba leki należy stosować naprzemiennie, tzn. produkt Erlotinib Glenmark musi być przyjęty 2 godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny.

Erlotinib i gemcytabina

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

Erlotinib i karboplatyna/paklitaksel

Erlotinib zwiększa stężenie platyny w surowicy krwi. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu z karboplatyną i paklitaksellem zwiększyło całkowitą wartość AUC₀₋₄₈ platyny o 10,6%. Pomimo znamienności statystycznej znaczenie tej zmiany nie jest istotne klinicznie. W praktyce klinicznej mogą występować inne czynniki prowadzące do zwiększonej ekspozycji na karboplatynę, jak niewydolność nerek. Nie wykazano znaczącego wpływu karboplatyny lub paklitakselu na właściwości farmakokinetyczne erlotynibu.

Erlotinib i kapecytabina

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

Erlotinib 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 wykazujące 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. Jednak nie można wykluczyć niepożądanego działania leku na ciążę, ponieważ badania na szczurach i królikach wykazały zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Erlotinib Glenmark. W trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu, należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. U kobiet w ciąży leczenie można kontynuować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do mleka matki. Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu erlotynibu na wytwarzanie mleka lub jego obecności w mleku matki. Ponieważ możliwy szkodliwy wpływ na karmione piersią niemowlę nie jest znany, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Erlotinib Glenmark oraz przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

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 leku u ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; wiadomo jednak, że erlotynib nie powoduje zaburzeń sprawności umysłowej.

4.8 Działania niepożądane

Ocenę bezpieczeństwa stosowania erlotynibu przeprowadzono na podstawie danych dotyczących ponad 1500 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką 150 mg erlotynibu w monoterapii i ponad 300 pacjentów, którzy otrzymali erlotynib w dawce 100 mg lub 150 mg, w skojarzeniu z gemcytabiną. Częstość występowania działań niepożądanych (ang. adverse drug reactions, ADR) w badaniach klinicznych dotyczących stosowania erlotynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w skali National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) w Tabeli 1. Wymienione ADR zgłaszano u co najmniej 10% pacjentów (w grupie otrzymującej erlotynib), przy czym występowały one częściej ($\geq 3\%$) u pacjentów leczonych erlotynibem w porównaniu z grupą kontrolną. Inne ADR, w tym obserwowane w innych badaniach, podsumowano w Tabeli 2. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych (Tabela 1) są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W każdej grupie o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono w kolejności według malejącego nasilenia.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (erlotynib stosowany w monoterapii):

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z mutacjami EGFR

W otwartym randomizowanym badaniu fazy III, ML20650, przeprowadzonym z udziałem 154 pacjentów, bezpieczeństwo stosowania erlotynibu w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP z mutacjami aktywującymi EGFR oceniano u 75 osób; nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u tych pacjentów.

Najczęstszymi ADR obserwowanymi u pacjentów leczonych erlotynibem w badaniu ML20650 były wysypka i biegunka (dowolnego stopnia nasilenia odpowiednio 80% i 57%), przy czym większość tych reakcji miała nasilenie stopnia 1/2 i ustępowała bez interwencji. Wysypka i biegunka o nasileniu 3 stopnia wystąpiły odpowiednio u 9% i 4% pacjentów. Nie zaobserwowano wysypki ani biegunki o nasileniu 4 stopnia. U 1% pacjentów konieczne było odstawienie leczenia erlotynibem z powodu zarówno wysypki, jak i biegunki. Modyfikacja dawki (przerwanie lub zmniejszenie) z powodu wysypki i biegunki była konieczna odpowiednio u 11% i 7% pacjentów.

Leczenie podtrzymujące

W dwóch innych randomizowanych badaniach klinicznych fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO), erlotynib podawano jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu. Badania te przeprowadzono z udziałem łącznie 1532 pacjentów z zaawansowanym, nawracającym NDRP lub NDRP z przerzutami po standardowej chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Najczęszymi ADR obserwowanymi u pacjentów leczonych erlotynibem w badaniach BO18192 i BO25460 były wysypka (BO18192: wszystkie stopnie nasilenia u 49,2%; stopień nasilenia 3 stopnia: 6,0%; BO25460: wszystkie stopnie nasilenia 39,4%; stopień nasilenia 3 stopnia: 5,0%) i biegunka (BO18192: wszystkie stopnie nasilenia 20,3%; stopień nasilenia 3 stopnia: 1,8%; BO25460: wszystkie stopnie nasilenia 24,2%; stopień nasilenia 3 stopnia: 2,5%). W żadnym z badań nie zaobserwowano wysypki ani biegunki o nasileniu 4. stopnia. W badaniu BO18192 odpowiednio u 1% i < 1% pacjentów konieczne było przerwanie leczenia erlotynibem z powodu wysypki lub biegunki, podczas gdy w badaniu BO25460 żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu wysypki lub biegunki. Modyfikacja dawki (odstawienie lub zmniejszenie) z powodu wysypki i biegunki była konieczna odpowiednio u 8,3% i 3% pacjentów w badaniu BO18192 oraz odpowiednio u 5,6% i 2,8% pacjentów w badaniu BO25460.

Leczenie drugiego rzutu i kolejne linie leczenia

W randomizowanym, z podwójnie ślełą próbą badaniu (BR.21; erlotynib stosowany w leczeniu drugiego rzutu) najczęściej zgłaszane działania niepożądane to wysypka (75%) i biegunka (54%). Większości działań niepożądanych była o nasileniu 1. lub 2. stopnia i ustępowała bez konieczności działania medycznego. Wysypka i biegunka o nasileniu 3. lub 4. stopnia występowały z częstością odpowiednio 9% i 6% u pacjentów leczonych erlotynibem; wystąpienie każdego z tych działań spowodowało, że u 1% pacjentów konieczne było przerwanie udziału w badaniu. 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 wynosiła 12 dni.

Wysypka najczęściej pojawiała się jako łagodnie lub umiarkowanie nasiloną zmianą rumieniową lub grudkowo-krostkową, która mogła pojawić się lub nasilać na skórze po narażeniu na działanie promieni słonecznych. Jeśli pacjenci narażeni są na działanie promieni słonecznych, należy zalecić stosowanie odzieży ochronnej i (lub) kremów z filtrem przeciwsłonecznym (np. zawierających filtry mineralne).

Rak trzustki (erlotynib podawany jednocześnie z gemcytabiną)

Najczęszymi działaniami niepożądanymi w kluczowym badaniu PA.3 u pacjentów z rakiem trzustki leczonych erlotynibem w dawce 100 mg w skojarzeniu z gemcytabiną były zmęczenie, wysypka i biegunka. W grupie otrzymującej erlotynib z gemcytabiną wysypkę i biegunkę o nasileniu 3/4 stopnia zgłoszono u 5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wysypki i biegunki wyniosła odpowiednio 10 dni i 15 dni. U 2% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki a u 1% pacjentów otrzymujących erlotynib z gemcytabiną konieczne było przerwanie udziału w badaniu z powodu wysypki i biegunki.

Tabela 1: ADR występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniach BR.21 (leczonych erlotynibem) i PA.3 (leczonych erlotynibem z gemcytabiną) oraz ADR występujące częściej ($\geq 3\%$) niż w grupie otrzymującej placebo w badaniu BR.21 (u pacjentów leczonych erlotynibem) i w badaniu PA.3 (u pacjentów leczonych erlotynibem z gemcytabiną)

	Erlotynib (BR.21) N=485			Erlotynib (PA.3) N=259			Najczęściej obserwowana kategoria częstości występowania
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4	
	%	%	%	%	%	%	
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Zakażenia*	24	4	0	31	3	<1	bardzo często

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>							
Jadłowstręt	52	8	1	-	-	-	bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	-	-	-	39	2	0	bardzo często
<i>Zaburzenia oka</i>							
Sucho zapalenie rogówki i spojówek	12	0	0	-	-	-	bardzo często
Zapalenie spojówek	12	<1	0	-	-	-	bardzo często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>							
Depresja	-	-	-	19	2	0	bardzo często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>							
Neuropatia	-	-	-	13	1	< 1	bardzo często
Ból głowy	-	-	-	15	< 1	0	bardzo często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>							
Duszność	41	17	11	-	-	-	bardzo często
Kaszel	33	4	0	16	0	0	bardzo często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>							
Biegunka**	54	6	<1	48	5	< 1	bardzo często
Nudności	33	3	0	-	-	-	bardzo często
Wymioty	23	2	<1	-	-	-	bardzo często
Zapalenie jamy ustnej	17	<1	0	22	< 1	0	bardzo często
Ból brzucha	11	2	<1	-	-	-	bardzo często
Niestrawność	-	-	-	17	< 1	0	bardzo często
Wzdęcia	-	-	-	13	0	0	bardzo często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>							
Wysypka***	75	8	<1	69	5	0	bardzo często
Świąd	13	<1	0	-	-	-	bardzo często
Suchość skóry	12	0	0	-	-	-	bardzo często
Łysienie	-	-	-	14	0	0	bardzo często
<i>Zaburzenia ogólne miejscu podania</i>							
Zmęczenie	52	14	4	73	14	2	bardzo często
Gorączka	-	-	-	36	3	0	bardzo często
Dreszcze	-	-	-	12	0	0	bardzo często

* Ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, w tym zapalenie płuc, posocznica i zapalenie tkanki łącznej.

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

*** Wysypka, w tym zapalenie skóry o typie trądziku.

- odpowiada odsetkowi poniżej wartości granicznej.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych zgodnie z ich częstością występowania

Klasyfikacja układ narząd	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia oka		Zapalenie rogówki Zapalenie spojówek ¹	Zmiany dotyczące rzęs ²		Perforacje rogówki Owrzodzenia rogówki Zapalenie błony naczyniowej oka

Klasyfikacja układ narząd	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) ³		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ⁷	Krwawienie z przewodu pokarmowego ^{4,7}	Perforacje przewodu pokarmowego ⁷		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ⁵			Niewydolność wątroby ⁶	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Łysienie Suchość skóry ¹ Zanokcica Zapalenie mieszków włosowych Trądzik/ zapalenie skóry podobne do trądziku Pęknięcia skóry	Nadmierne owłosienie Zmiany dotyczące brwi Krucze i rozwarstwiający się paznokcie Łagodne reakcje skórne, takie jak przebarwienia	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Zespół Stevensa-Johnsona/Toksyczne oddzielanie się naskórka ⁷
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek ¹	Zapalenie nerek ¹ Białkomocz ¹		

¹W badaniu klinicznym PA.3.

² W tym wrastanie rzęs, nadmierny wzrost i pogrubienie rzęs.

³ W tym przypadki zakończone zgonem, u pacjentów otrzymujących erlotynib z powodu NDRP lub innych zaawansowanych nowotworów litych (patrz punkt 4.4). Częściej zaobserwowane u pacjentów z Japonii (patrz punkt 4.4).

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

⁵ W tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], zwiększone stężenie bilirubiny we krwi. Występowały bardzo często w badaniu klinicznym PA.3 i często w badaniu klinicznym BR.21. Przeważnie zaburzenia te miały niewielkie lub umiarkowane nasilenie, były przemijające lub były związane z przerzutami do wątroby.

⁶ W tym przypadki zakończone zgonem. Czynniki predysponującymi były istniejąca wcześniej choroba wątroby lub jednoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę (patrz punkt 4.4).

⁷ W tym przypadki 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 pacjentów z nowotworem. Dawka 200 mg podawana wielokrotnie dwa razy na dobę zdrowym osobom była źle tolerowana po zaledwie kilku dniach stosowania. Na podstawie danych uzyskanych z tych badań, wynika że ciężkie działania niepożądane, takie jak biegunka, wysypka i prawdopodobnie zwiększona aktywność aminotransferaz, mogą występować po podaniu dawki większej niż zalecana.

Postępowanie

W przypadku, gdy podejrzewane jest przedawkowanie, należy przerwać leczenie erlotynibem i wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EB02

Mechanizm działania

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR - epidermal growth factor receptor, określanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. Na modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR powoduje zatrzymanie podziałów komórki i (lub) jej śmierci.

Mutacje EGFR mogą powodować istotną aktywację szlaków sygnałowych przeciwapoptotycznych oraz proliferacyjnych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekazywania sygnału szlaku związanego z EGFR w komórkach guzów nowotworowych wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP receptora EGFR w zmutowanej domenie dla kinazy. W wyniku blokowania przekazywania sygnału zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzny szlak apoptozy. Na modelach mysich z wymuszoną ekspresją receptora EGFR z aktywującą mutacją, obserwuje się regresję guza.

Skuteczność kliniczna

Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami EGFR (erlotynib podawany w monoterapii)

Skuteczność erlotynibu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z NDRP z mutacjami aktywującymi EGFR wykazano w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy (ML20650, EURTAC). Badanie to przeprowadzono z udziałem pacjentów rasy kaukaskiej z NDRP z przerzutami lub NDRP miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB i IV), którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii ani żadnego ogólnego leczenia przeciwnowotworowego w związku z zaawansowanym nowotworem, i u których występują mutacje w domenie kinazy tyrozynowej EGFR (delecja w egsonie 19. lub mutacja w egsonie 21.). Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej erlotynib w dawce 150 mg na dobę lub do grupy otrzymującej do 4 cykli chemioterapii z zastosowaniem dwóch leków, opartej na pochodnych platyny.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był, oceniany przez badaczy, czas przeżycia bez progresji choroby (PFS). Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 3.

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

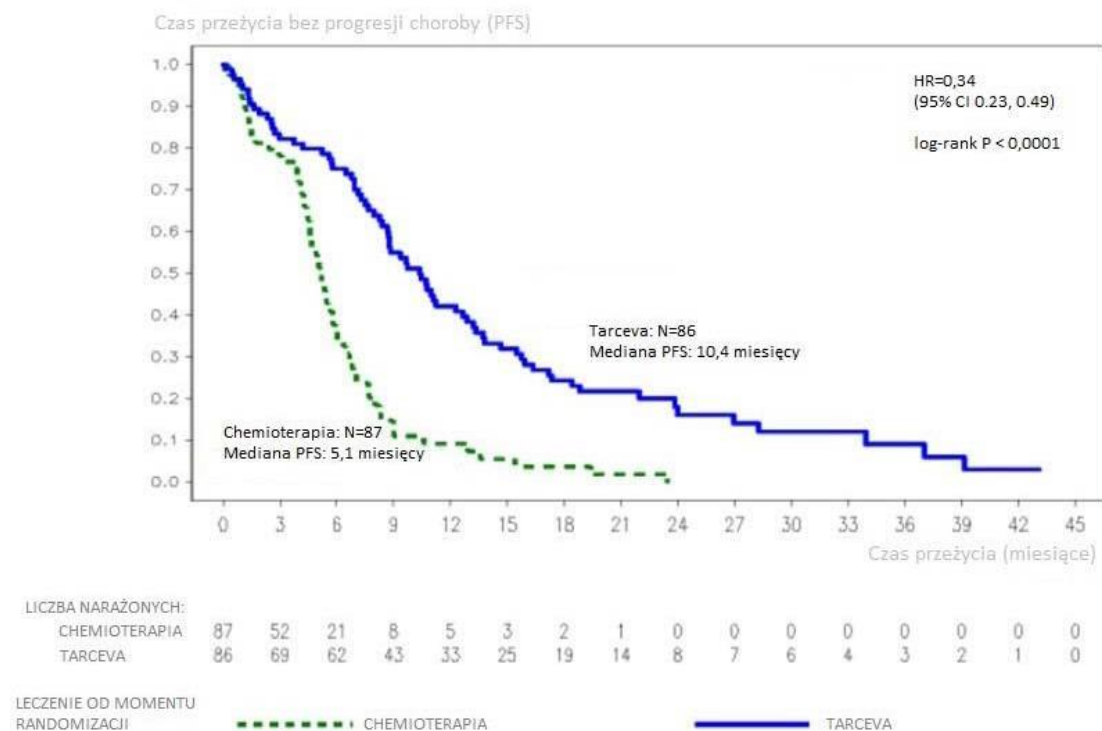


Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności erlotynibu w porównaniu do chemioterapii w badaniu ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Chemioterapia	Współczynnik ryzyka 95% CI)	Wartość p
Weześniej 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 (w miesiącach)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analiza eksploracyjna (40% dojrzałość danych dotyczących		n=86	n=87		

przeżycia całkowitego) (n=173) Data zakończenia zbierania danych: styczeń 2011	Przeżycie bez progresji choroby (mediana w miesiącach)	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Ocena badacza				
	Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Przeżycie całkowite (w miesiącach)	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		
	Przeżycie bez progresji choroby (mediana w miesiącach)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Przeżycie całkowite*** (w miesiącach)	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 badacza i niezależnej komisji wyniósł 70%

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

Leczenie podtrzymujące pacjentów NDRP po chemioterapii pierwszego rzutu (erlotynib podawany w monoterapii)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania erlotynibu jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu pacjentów z NDRP, badano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (BO18192, SATURN). Badanie to przeprowadzono z udziałem 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 raz na dobę doustnie erlotynib w dawce 150 mg lub placebo, dopóki nie wystąpiła progresja choroby. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił 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 skali 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 mutacjami aktywującymi 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 czynnik ryzyka (HR) całkowitego czasu przeżycia wyniósł 0,83 (95% CI, 0,34 do 2,02). 67% pacjentów przyjmujących placebo w podgrupie z aktywującą mutacją EGFR otrzymało leczenie drugiego lub dalszego rzutu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR).

Badanie BO25460 (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 całkowitego czasu przeżycia w leczeniu podtrzymującym z zastosowaniem erlotynibu do całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu erlotynibu w momencie progresji choroby. W badaniu nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego. Całkowity czas przeżycia u pacjentów przyjmujących erlotynib w leczeniu podtrzymującym nie był lepszy niż u pacjentów przyjmujących erlotynib w drugim rzucie, u których w guzach nowotworowych nie stwierdzono obecności mutacji aktywującej EGFR (HR=1,02, 95% CI, 0,85 do 1,22, p=0,82). Nie wykazano żadnej różnicy pomiędzy erlotynibem a placebo w leczeniu podtrzymującym (HR=0,94, 95% CI, 0,80 do 1,11; p=0,48) w stosunku do drugorzędowego punktu końcowego jakim był PFS. Na podstawie wyników badania BO25460 (IUNO), erlotynib nie jest zalecany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów bez mutacji aktywującej EGFR.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania erlotynibu jako leczenia drugiego i trzeciego rzutu wykazano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (BR.21), przeprowadzonym z udziałem 731 pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia po co najmniej jednej wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie raz na dobę erlotynib w dawce 150 mg lub placebo. Punkty końcowe badania obejmowały całkowity czas przeżycia, czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia nasilenia objawów raka płuca (kaszel, duszność i ból) i tolerancję. Pierwszorzędowym 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) wynosił 2 wg skali ECOG, a u 9% pacjentów stan sprawności wynosił 3 wg skali ECOG. Dziewięćdziesiąt trzy procent i 92% wszystkich pacjentów, odpowiednio z grupy otrzymującej erlotynib i placebo, otrzymywało wcześniejsze leczenie z zastosowaniem pochodnych platyny, a odpowiednio u 36% i 37% wszystkich pacjentów zastosowano wcześniej taksany.

Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) zgonu w grupie pacjentów otrzymujących erlotynib w stosunku do grupy otrzymującej placebo wynosił 0,73 (95% CI, 0,60 do 0,87) (p = 0,001). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach wynosił odpowiednio 31,2% i 21,5% w grupie leczonej erlotynibem i grupie otrzymującej placebo. Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 6,7 miesięcy w grupie otrzymującej erlotynib (95% 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).

Całkowity czas przeżycia badano w różnych podgrupach pacjentów. Wpływ erlotynibu na całkowity czas przeżycia był podobny u pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności wynoszącym 2-3 wg skali ECOG (HR = 0,77, 95% CI 0,6-1,0) lub 0-1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), u mężczyzn (HR = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) lub u kobiet (HR = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (HR = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) lub u starszych pacjentów (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), u pacjentów, u których wcześniej zastosowano jedną chemioterapię (HR = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) lub więcej niż jedną chemioterapię (HR = 0,75, 95% CI 0,6-1,0), u pacjentów rasy kaukaskiej (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) lub 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) lub u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (HR = 0,67, 95% CI 0,5-0,9), ale nie u pacjentów z rakiem o innym typie histologicznym (HR = 1,04, 95% CI 0,7-1,5), u pacjentów z IV stopniem klinicznego zaawansowania choroby podczas rozpoznania (HR = 0,92, 95% CI 0,7-1,2) lub u pacjentów z mniejszym niż IV, stopniem klinicznego zaawansowania choroby podczas rozpoznania (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) u pacjentów, u których wykazano ekspresję receptora EGFR i 0,93 (95% CI 0,63-1,36) u pacjentów, u których nie wykazano ekspresji receptora EGFR (oznaczane w badaniu immunohistochemicznym przy użyciu zestawu EGFR pharmDx, w którym mniej niż 10% wybarwionych komórek nowotworowych oznaczał brak ekspresji EGFR). U pozostałych 55% pacjentów, u których nie określano ekspresji receptora EGFR, współczynnik ryzyka wynosił 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby 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 tygodnie 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 współczynnika 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 jako znaczące wydłużenie czasu do wystąpienia nasilenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu do placebo.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu III fazy (MO22162, CURRENTS), w którym porównywano dwie dawki erlotynibu (300 mg i 150 mg) u pacjentów aktualnie palących tytoń (średnio 38 paczko-lat) z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami w leczeniu drugiego rzutu po niepowodzeniu chemioterapii, nie wykazano bardziej korzystnego działania erlotynibu w dawce 300 mg na PFS w porównaniu do dawki zalecanej (odpowiednio 7,00 i 6,86 tygodnia).

Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności były spójne z pierwszorzędowym punktem końcowym i nie stwierdzono różnicy w OS pomiędzy pacjentami leczonymi erlotynibem w dawce 300 mg a 150 mg na dobę (HR 1,03, 95% CI 0,80 do 1,32). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania były porównywalne pomiędzy dawkami 300 mg a 150 mg; odnotowano jednak liczbowe zwiększenie częstości występowania wysypki, choroby śródmiąższowej płuc i biegunki u pacjentów otrzymujących większą dawkę erlotynibu. Na podstawie danych z badania CURRENTS nie uzyskano dowodów na występowanie jakiegokolwiek korzyści z zastosowania większej dawki erlotynibu wynoszącej 300 mg w porównaniu z zalecaną dawką 150 mg u czynnych palaczy tytoniu. Pacjenci w tym badaniu nie byli dobierani na podstawie statusu mutacji EGF. Patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2.

Rak trzustki (erlotynib podawany jednocześnie z gemcytabiną w badaniu PA.3)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania erlotynibu w skojarzeniu z gemcytabiną jako leczenie pierwszego rzutu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepa 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/m², cykl 1. – w dzień 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 cyklu trwającego 8 tygodni; cykl 2. i kolejne – w dzień 1, 8 i 15 cyklu trwającego 4 tygodnie [dawka i sposób podawania zatwierdzone dla raka

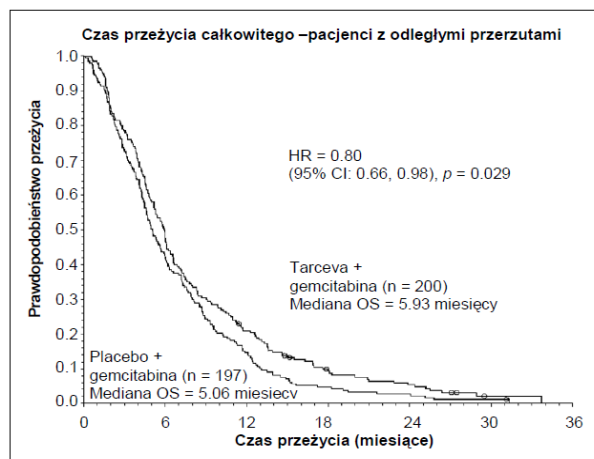
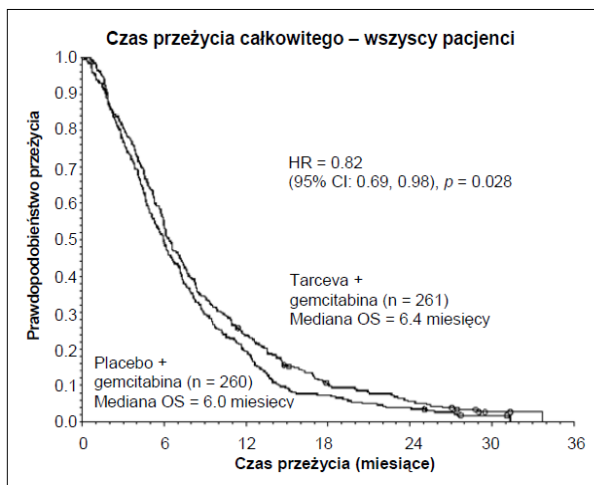
trzustki, patrz charakterystyka produktu leczniczego dla gemcytabiny]). Erlotynib lub placebo przyjmowano doustnie raz na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia.

Dane wyjściowe w odniesieniu do cech demograficznych i cech opisujących chorobę nowotworową były podobne w obu grupach pacjentów, w grupie otrzymującej erlotynib w dawce 100 mg z gemcytabiną oraz w grupie otrzymującej placebo 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 skali ECOG (PS) = 0	31%	32%
Wyjściowy stan sprawności wg skali ECOG (PS) = 1	51%	51%
Wyjściowy stan sprawności wg skali ECOG (PS) = 2	17%	17%
Choroba rozszkana wyjściowo	77%	76%

Czas przeżycia oceniano w populacji zakwalifikowanej do leczenia (ang. *Intent-to-treat* – ITT) na podstawie danych dotyczących czasu przeżycia zebranych w okresie obserwacji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (wyniki dla grup pacjentów z chorobą rozszkaną i miejscowo zaawansowaną pochodzą z analizy eksploracyjnej podgrup).

Parametr	Erlotynib (miesiące)	Placebo (miesiące)	Δ (miesiące)	CI dla Δ	HR	CI dla HR	wartość p
Cała populacja							
Mediana całkowitego czasu przeżycia	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Średni całkowity czas przeżycia	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populacja z chorobą rozszkaną							
Mediana całkowitego czasu przeżycia	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Średni całkowity czas przeżycia	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populacja z chorobą miejscowo zaawansowaną							
Mediana całkowitego czasu przeżycia	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Średni całkowity czas przeżycia	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 całkowitego czasu przeżycia = 7,2 miesiące w porównaniu do 5 miesięcy, 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 erlotynibu 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 oszacować wartość biodostępności całkowitej wynoszącą 59%. Pokarm może zwiększać ekspozycję po podaniu doustnym.

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, stężenia erlotynibu w próbkach guza po wycięciu chirurgicznym w 9 dniu

leczenia wynosiły średnio 1185 ng/g tkanki. Odpowiada to ogólnej średniej wartości wynoszącej 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 surowicy i z kwasną alfa-1 glikoproteiną (AAG).

Metabolizm:

U ludzi erlotynib jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu (CYP), głównie z udziałem CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy odbywa się z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych, i może wpływać na klirens metaboliczny erlotynibu.

Zidentyfikowano trzy główne szlaki metaboliczne: 1) O-demetylację po jednej lub obu stronach łańcucha, a następnie utlenianie 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, które powstają w wyniku O-demetylacji po jednej stronie łańcucha, wykazywały aktywność porównywalną do erlotynibu w nieklinicznych badaniach *in vitro* oraz w modelach nowotworów *in vivo*. Występują one w osoczu w stężeniach mniejszych niż 10% stężenia erlotynibu i wykazują podobną farmakokinetykę jak erlotynib.

Wydalenie

Erlotynib jest wydalany przede wszystkim w postaci metabolitów z kałem (>90%), a tylko niewielka część (około 9%) dawki doustnej jest wydalana przez nerki. Mniej niż 2% dawki doustnej wydalana jest 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 czasu 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 populacjach

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, to stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, AAG i aktualne palenie papierosów. Zwiększone stężenia bilirubiny całkowitej i AAG wpływały na wolniejsze wydalenie erlotynibu. Kliniczne znaczenie tych różnic nie jest znane. Jednak, u osób palących 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, a średni współczynnik osób palących do niepalących wynosił 65,2% (95% CI: 44,3 do 95,9, $p = 0,031$). Średnia geometryczna AUC_{0-inf} wynosiła 18726 ng•h/ml u osób niepalących i 6718 ng•h/ml u osób palących, a średni współczynnik wynosił 35,9% (95% CI: 23,7 do 54,3, $p < 0,0001$). Średnia geometryczna C_{24h} wynosiła 288 ng/ml u osób niepalących i 34,8 ng/ml u osób palących, a średni współczynnik wynosił 12,1% (95% CI: 4,82 do 30,2, $p = 0,0001$).

W głównym badaniu III fazy u pacjentów z NDRP, aktualnie palących papierosy, średnie wartości najmniejszych stężeń leku w surowicy krwi wynosiły 0,65 µg/ml ($n=16$) i były około dwa razy mniejsze niż u pacjentów, którzy wcześniej palili papierosy lub nigdy nie palili (1,28 µg/ml, $n=108$). Obserwowano też zwiększenie klirensu erlotynibu o 24%. W badaniu I fazy z eskalacją dawki erlotynibu u pacjentów z NDRP, aktualnie palących papierosy, na podstawie analiz farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym, wykazano wzrost średnich stężeń erlotynibu proporcjonalny do zwiększenia dawki erlotynibu od 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 ($n=17$). Patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5, i 5.1.

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

Drugą analizę populacyjną farmakokinetyki erlotynibu przeprowadzono na podstawie danych zebranych u 204 pacjentów z rakiem trzustki, którzy otrzymywali erlotynib z gemcytabiną. Analiza ta wykazała, że czynniki wpływające na klirens erlotynibu u pacjentów z rakiem trzustki były bardzo podobne do czynników obserwowanych we wcześniejszej analizie farmakokinetycznej, gdy stosowano sam erlotynib. Nie zidentyfikowano nowych działań zależnych od zmiennych towarzyszących. Jednoczesne 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 przez wątrobę.

U pacjentów z litym guzami i umiarkowaną niewydolnością wątroby (punkty 7-9 wg skali Child-Pugh), średnia geometryczna AUC_{0-t} i C_{max} erlotynibu wynosiła odpowiednio 27000 ng•h/ml i 805 ng/ml, w porównaniu do 29300 ng•h/ml i 1090 ng/ml u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, w tym u pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby lub przerzutami do wątroby. Chociaż C_{max} było znamienne mniejsze u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, różnica ta nie jest klinicznie istotna. Brak danych dotyczących wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę erlotynibu. W analizie populacyjnej farmakokinetyki, wykazano, że zwiększone stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy wpływały na wolniejsze wydalanie erlotynibu.

Zaburzenia czynności nerek: erlotynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalane przez nerki, ponieważ mniej niż 9% pojedynczej dawki jest wydalane z moczem. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności między klirensem erlotynibu a klirensem kreatyniny, ale brak danych u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym mniej niż 15 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Mechanizm działania wykazuje, że erlotynib może działać teratogenicznie. Dane z badań na szczurach i królikach po podaniu erlotynibu w dawkach zbliżonych do maksymalnej dawki tolerowanej i (lub) dawek toksycznych dla matki, wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (toksyczny wpływ na zarodek u szczurów, resorpcję zarodka i działanie toksyczne na płód u królików) i rozwój (spowolnienie tempa wzrostu i zmniejszenie przeżywalności potomstwa u szczurów), ale nie wykazały działania teratogenicznego i szkodliwego wpływu na płodność. Działania takie obserwowano przy ekspozycji znaczącej klinicznie.

Erlotynib dawał negatywne wyniki w standardowych badaniach genotoksyczności. Wyniki dwuletnich badań działania rakotwórczego z zastosowaniem erlotynibu u szczurów i myszy dały ujemne wyniki

przy ekspozycji przekraczającej poziom ekspozycji terapeutycznej u ludzi (dawki maksymalnie dwa razy i dziesięć razy większe, na podstawie odpowiednio C_{max} i (lub) AUC).

Po naświetlaniu promieniowaniem UV obserwowano w badaniach na szczurach skórną reakcję fototoksyczną o niewielkim nasileniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A
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 z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Dostępne wielkości opakowań:

30 tabletek

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b

140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg	25329
100 mg	25330
150 mg	25331

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.05.2019

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

01.01.2021