

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Erlotinib Vipharm 100 mg potahované tablety

Erlotinib Vipharm 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Erlotinib Vipharm 100 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje erlotinibum 100 mg (jako erlotinibi hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 70,7 mg monohydrátu laktosy. Jedna potahovaná tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg).

Erlotinib Vipharm 150 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje erlotinibum 150 mg (jako erlotinibi hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 106 mg monohydrátu laktosy. Jedna potahovaná tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Erlotinib Vipharm 100 mg potahované tablety: Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách, na jedné straně s vyraženým „E9OB“ nad půlicí rýhou a „100“ pod půlicí rýhou, o průměru přibližně 10 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Erlotinib Vipharm 150 mg potahované tablety: Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „E9OB“ na jedné straně a „150“ na druhé straně, o průměru přibližně 10,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):

Přípravek Erlotinib Vipharm je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR.

Přípravek Erlotinib Vipharm je také indikován k převedení na udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a stabilizací nemoci po standardní chemoterapii první linie.

Přípravek Erlotinib Vipharm je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Přípravek Erlotinib Vipharm je indikován k léčbě pacientů s nádory bez aktivačních mutací EGFR v případě, že nejsou jiné možnosti léčby považovány za vhodné.

Při předepisování přípravku Erlotinib Vipharm mají být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití.

U pacientů s nádory s IHC (imunohistochemickou) negativitou receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) nebyl prokázán pozitivní efekt léčby na dobu přežití ani jiný klinicky významný účinek léčby (viz bod 5.1).

Karcinom pankreatu:

Přípravek Erlotinib Vipharm v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu.

Při předepisování přípravku Erlotinib Vipharm je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím (viz body 4.2 a 5.1).

Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Erlotinib Vipharm má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových terapií.

Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic

Testování mutace EGFR má být provedeno v souladu se schválenými indikacemi (viz bod 4.1).

Doporučená denní dávka přípravku Erlotinib Vipharm je 150 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle.

Pacienti s karcinomem pankreatu

Doporučená denní dávka přípravku Erlotinib Vipharm je 100 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle, v kombinaci s gemcitabinem (viz souhrn údajů o přípravku pro gemcitabin v indikaci u karcinomu pankreatu).

U pacientů, u kterých se během prvních 4 – 8 týdnů léčby neobjeví kožní vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu přípravkem Erlotinib Vipharm (viz bod 5.1).

Pokud je nutné snížit dávkování, dávka má být snižována postupně po 50 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Erlotinib Vipharm se dodává v silách 100 mg a 150 mg.

Při současném užívání substrátů a modulátorů CYP3A4 může být zapotřebí upravit dávkování (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Erlotinib je metabolicky eliminován v játrech a vylučován žlučí. Přestože expozice erlotinibu byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) podobná jako u pacientů s adekvátní funkcí jater, je nutná při podávání přípravku Erlotinib Vipharm pacientům s poruchou funkce jater zvýšená opatrnost. V případě výskytu těžkých nežádoucích účinků je nutno zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Erlotinib Vipharm. Bezpečnost a účinnost erlotinibu nebyla u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x horní hranice normy) dosud studována. Podávání přípravku Erlotinib Vipharm pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin (koncentrace kreatininu v séru > 1,5násobek horní hranice normálních hodnot) nebyla dosud studována. Na základě údajů o farmakokinetice přípravku není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutné upravovat dávkování

(viz bod 5.2). Použití přípravku Erlotinib Vipham se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů do 18 let nebyla dosud ve schválených indikacích stanovena. Přípravek Erlotinib Vipham se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům.

Kuřáci

Ukázalo se, že kouření cigaret snižuje expozici erlotinibu o 50-60 %. Maximální tolerovaná dávka přípravku Erlotinib Vipham u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří v současné době kouří cigarety, byla 300 mg. Nebyla prokázána zvýšená účinnost dávky 300 mg ve druhé linii léčby po selhání chemoterapie ve srovnání s doporučenou dávkou 150 mg u nemocných, kteří nadále kouří cigarety. Údaje vztahující se k bezpečnosti byly srovnatelné u dávek 300 mg i 150 mg; avšak u pacientů, kteří dostávali vyšší dávku erlotinibu, došlo ke zvýšení výskytu vyrážky, intersticiálního plicního onemocnění a průjmu. Stávajícím kuřákům proto má být doporučeno, aby přestali kouřit (viz body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na erlotinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stanovení stavu mutace EGFR

Je důležité, aby stav mutace EGFR u pacienta byl stanoven při zvažování léčby přípravkem Erlotinib Vipham v první linii léčby nebo v udržovací léčbě u lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC).

Dobře validovaný, robustní, spolehlivý a citlivý test s předem stanovenou prahovou hodnotou pozitivity a s prokázaným použitím pro určení stavu mutace EGFR pomocí nádorové DNA získané ze vzorku tkáně nebo volně cirkulující DNA (cfDNA) získané ze vzorku krve (plazma) má být proveden v souladu s místními medicínskými postupy.

Pokud je použit test na bázi plazmy (cfDNA) a výsledek je negativní pro aktivační mutace, je třeba provést test z tkáně kdekoli je to možné z důvodu možného falešně negativního výsledku z testu na bázi plazmy.

Kuřáci

Kuřákům je třeba doporučit, aby přerušili kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Toto snížení je pravděpodobně klinicky významné (viz body 4.2, 4.5, 5.1 a 5.2).

Intersticiální plicní onemocnění

Případy podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění ((interstitial lung disease, ILD), včetně fatálních případů, byly ojediněle hlášeny u pacientů užívajících erlotinib k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), karcinomu pankreatu nebo u jiných solidních nádorů. V pivotní studii BR.21 u NSCLC byla incidence intersticiálního plicního onemocnění (0,8 %) u skupiny léčené erlotinibem stejná jako u skupiny, již bylo podáváno placebo. V metaanalýze randomizované kontrolované klinické studie nemalobuněčného plicního karcinomu (studie po vyloučení studií fáze I a jednoramenné fáze II kvůli nedostatku kontrolních skupin) byla incidence případů podobných intersticiálnímu plicnímu onemocnění u pacientů léčených erlotinibem 0,9 % v porovnání s 0,4 % pacientů v kontrolním rameni. Ve studii karcinomu pankreatu, kdy byl podáván gemcitabin, byla u skupiny léčené erlotinibem a gemcitabinem incidence příhod podobných intersticiálnímu plicnímu onemocnění 2,5 %, ve srovnání s 0,4 % u skupiny, které bylo podáváno placebo a gemcitabin. U pacientů s podezřením na příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění byly hlášeny diagnózy zahrnující pneumonitidu, radiační pneumonitidu, hypersenzitivní pneumonitidu, intersticiální pneumonii, intersticiální plicní onemocnění, obliterující bronchiolitidu, plicní fibrózu, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), alveolitida a infiltraci plic. Příznaky se objevily po několika dnech až měsících po zahájení léčby erlotinibem. Časté byly doprovodné faktory přispívající ke zhoršení stavu onemocnění, jako současná nebo v předchozí době probíhající chemoterapie, předchozí radioterapie, preexistující parenchymatózní onemocnění plic, metastazující onemocnění plic nebo plicní infekce. Vyšší

výskyt závažného intersticiálního plicního onemocnění (přibližně 5 % s úmrtností 1,5 %) je zaznamenán u pacientů ve studiích provedených v Japonsku.

Pacienti, u nichž došlo k akutnímu výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, má být terapie erlotinibem přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pacienti léčení současně erlotinibem a gemcitabinem mají být pečlivě sledováni z důvodu možnosti rozvoje toxicity připomínající intersticiální plicní onemocnění. Pokud je diagnostikováno intersticiální plicní onemocnění, je třeba podávání erlotinibu přerušit a zahájit potřebnou léčbu (viz bod 4.8).

Průjem, dehydratace, elektrolytová nerovnováha a renální selhání

Přibližně u 50 % pacientů užívajících erlotinib se vyskytl průjem (včetně velmi vzácných případů, které končily úmrtím), který by ve středně těžké až těžké formě měl být léčen např. loperamidem. V některých případech může být nutné snížit dávkování. V klinických studiích se dávky snižovaly postupně v krocích po 50 mg. Snižování dávek v krocích po 25 mg nebylo studováno. V případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu, nauzey, anorexie nebo zvracení spojeného s dehydratací má být terapie erlotinibem přerušena a k léčbě dehydratace je třeba provést odpovídající opatření (viz bod 4.8). Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalemie a renálního selhání (včetně fatálního). V některých případech se jednalo o následek těžké dehydratace při průjmu, zvracení a/nebo anorexii, jiné souvisely se souběžnou chemoterapií. V těžších nebo přetrvávajících případech průjmu, nebo v případech vedoucích k dehydrataci, zejména u pacientů s vyšším počtem rizikových faktorů (obzvláště souběžná chemoterapie a další medikace, symptomy nebo onemocnění, nebo jiné predispozice včetně pokročilého věku), má být podávání erlotinibu přerušeno, a mají být přijata odpovídající opatření k intravenózní rehydrataci pacientů. Kromě toho mají být u pacientů s rizikem dehydratace sledovány funkce ledvin a sérové elektrolyty včetně koncentrací draslíku.

Hepatotoxicita

Během užívání erlotinibu byly hlášeny závažné případy lékového poškození jater (drug induced liver injury, DILI) včetně hepatitidy, akutní hepatitidy a jaterního selhání (včetně fatálního). Mezi rizikové faktory může patřit již existující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba. Během léčby erlotinibem se doporučuje pravidelné testování jaterních funkcí. U pacientů s již existující poruchou funkce jater nebo žlučovou obstrukcí má být četnost sledování jaterních funkcí zvýšena. U pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, musí být okamžitě provedeno klinické zhodnocení a měření jaterních funkčních testů. Při těžkých změnách jaterních funkcí je nutno přerušit podávání erlotinibu (viz bod 4.8). Podávání erlotinibu pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje.

Perforace gastrointestinálního traktu

U pacientů, kterým je podáván erlotinib, je zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu, které bylo pozorováno méně často (včetně několika případů, které končily úmrtím). Zvýšené riziko je u pacientů, kteří současně dostávají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. U pacientů, u kterých dojde k perforaci gastrointestinálního traktu, má být podávání erlotinibu trvale ukončeno (viz bod 4.8).

Bulózní a exfoliativní poruchy kůže

Byly hlášeny bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvinou těžké bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní změny, má být léčba erlotinibem přerušena nebo ukončena. Pacienti s bulózními a exfoliativními poruchami kůže mají podstoupit vyšetření na kožní infekce a následné léčení dle místních doporučení.

Poruchy oka

Pacienti se známkami a symptomy vzbuzujícími podezření na keratitidu, jako jsou akutní nebo zhoršující se: zánět oka, slzení, citlivost na světlo, rozmazané vidění, bolest a/nebo zarudnutí oka, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerózní keratitidy, má být léčba erlotinibem přerušena nebo ukončena. Pokud je diagnostikována keratitida, má být pečlivě zvážěn prospěch a rizika pokračující léčby. U pacientů s anamnézou keratitidy, ulcerózní keratitidy nebo těžké suchosti očí má být erlotinib používán s opatrností. Rizikovým faktorem keratitidy a ulcerace je rovněž používání kontaktních

čoček. Při podávání erlotinibu byly hlášeny velmi vzácné případy perforace nebo ulcerace rohovky (viz bod 4.8).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současných léčebných látek tohoto typu (viz bod 4.5).

Jiné formy interakcí

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, jako jsou inhibitory protonové pumpy, H₂ antagonisté a antacida, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Není pravděpodobné, že by zvýšení dávky erlotinibu při současném podávání takových léků mohlo kompenzovat ztrátu expozice. Kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy se nemá používat. Dopady současného podávání erlotinibu s H₂ antagonisty a antacidami nejsou známy, snížení biologické dostupnosti je však pravděpodobné. Tyto kombinace by se proto neměly používat (viz bod 4.5). Pokud je použití antacid během léčby erlotinibem považováno za nezbytné, antacida se mají podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky erlotinibu.

Pomocné látky

Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Jedna potahovaná tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Erlotinib a jiné substráty CYP

Erlotinib je silným inhibitorem CYP1A1, středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8 a současně silným inhibitorem glukuronidace účinkem UGT1A1 *in vitro*.

Fyziologický dopad silné inhibice CYP1A1 je z důvodu velmi omezené exprese CYP1A1 v lidských tkáních nejasný.

Pokud byl erlotinib podáván současně s ciprofloxacinem, středně silným inhibitorem CYP1A2, významně vzrostla expozice [AUC] erlotinibem o 39 %, nebyly však zjištěny významné změny C_{max}. Podobně expozice aktivním metabolitem (AUC) vzrostla asi o 60 % a C_{max} o 48 %. Klinická významnost tohoto zvýšení nebyla stanovena. Při kombinaci erlotinibu s ciprofloxacinem nebo silným inhibitorem CYP1A2 (např. fluvoxamin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky erlotinibu, jeho dávka může být snížena.

Předchozí nebo současné podávání erlotinibu nevedlo ke změnám clearance prototypických substrátů CYP3A4 midazolamu a erythromycinu, ale vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti midazolamu až o 24 %. V další klinické studii bylo prokázáno, že při současném podávání neovlivňuje erlotinib farmakokinetiku paklitaxelu, který je substrátem CYP3A4/2C8. Významné interakce s clearance jiných substrátů CYP3A4 nejsou proto pravděpodobné.

Inhibice glukuronidace může vyvolat interakce látek, které jsou substráty UGT1A1 a jsou odstraňovány výhradně touto cestou. U pacientů s nízkou expresí UGT1A1 nebo s geneticky podmíněnými poruchami glukuronidace (např. Gilbertova nemoc) může dojít ke zvýšení koncentrace bilirubinu v séru a musí být léčeni se zvýšenou opatrností.

U člověka je erlotinib metabolizován v játrech jaterními cytochromy, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevě, CYP1A1 v plicích a CYP1B1 v nádorové tkáni rovněž teoreticky přispívá k metabolické clearance erlotinibu. Teoreticky může dojít k interakcím s léčivými látkami, které jsou metabolizovány pomocí těchto enzymů, eventuálně které jsou jejich inhibitory nebo induktory.

Silné inhibitory aktivity CYP3A4 snižují metabolismus erlotinibu a zvyšují jeho koncentrace v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně s ketokonazolem (200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní), který je silným inhibitorem CYP3A4, vedly ke zvýšení expozice erlotinibu (86 % AUC a 69 % C_{max}). Proto je třeba postupovat se zvýšenou opatrností při kombinování erlotinibu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. azolových antifungálních látek (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteázových inhibitorů, erythromycinu nebo klarithromycinu. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem (600 mg perorálně jedenkrát denně po dobu 7 dnů), bylo zjištěno 69% snížení mediánu AUC erlotinibu. Po současném podání rifampicinu a jednorázové dávky 450 mg erlotinibu činila průměrná expozice (AUC) erlotinibu 57,5 % hodnoty naměřené po jednorázovém podání 150 mg erlotinibu bez současného podání rifampicinu. Je proto nutné se vyvarovat současného podávání erlotinibu a induktorů CYP3A4. U pacientů, u kterých je nutná souběžná léčba erlotinibem a silnými induktory CYP3A4, jako je například rifampicin, je nutno zvážit zvýšení dávky erlotinibu na 300 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti (včetně sledování ledvinových a jaterních funkcí a elektrolytů v séru). V případě dobré tolerance po dobu delší než 2 týdny může být zváženo zvýšení dávky na 450 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti. Ke snížení expozice erlotinibu může rovněž dojít s jinými induktory, např. s fenytoinem, karbamazepinem, s barbituráty nebo s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Při kombinování těchto léčivých látek s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Má se zvážit alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4.

Erlotinib a kumarinová antikoagulancia

U pacientů léčených erlotinibem byly hlášeny interakce s antikoagulancii odvozenými od kumarinu, včetně warfarinu, vedoucí ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a krvácivým příhodám, které v některých případech vedly k úmrtí. U pacientů užívajících od kumarinu odvozená antikoagulancia mají být pravidelně kontrolovány protrombinový čas a INR, zda nedošlo k jakýmkoli změnám v jejich hodnotách.

Erlotinib a statiny

Kombinace erlotinibu se statiny může zvýšit možnost vzniku statinem indukované myopatie, včetně rabdomyolýzy, která byla pozorována vzácně.

Erlotinib a kuřáci

Výsledky farmakokinetické interakční studie naznačují, že po podání erlotinibu dochází u kuřáků ve srovnání s nekuřáky k významnému snížení AUC_{inf} , 2,8x, C_{max} 1,5x a plazmatické koncentrace erlotinibu za 24 hodin 9násobně. Proto je třeba pacientům, kteří nadále kouří, doporučit přestat s kouřením co možná nejdříve před zahájením léčby erlotinibem, jinak dojde k poklesu plazmatické koncentrace. Na základě údajů ze studie CURRENTS nebyly prokázány žádné přínosy pro vyšší dávku erlotinibu 300 mg ve srovnání s doporučenou dávkou 150 mg u aktivních kuřáků. Údaje vztahující se k bezpečnosti byly srovnatelné u dávek 300 mg i 150 mg; avšak u pacientů, kteří dostávali vyšší dávku erlotinibu, došlo ke zvýšení výskytu vyrážky, intersticiálního plicního onemocnění a průjmu. (viz body 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

Erlotinib a inhibitory P-glykoproteinu

Erlotinib je substrátem pro P-glykoprotein, transportní protein přenášející léčivé látky. Současné podání inhibitorů P-glykoproteinu, např. cyklosporinu nebo verapamilu, může vést k pozmeněné distribuci a/nebo eliminaci erlotinibu. Význam této interakce např. pro toxicitu k CNS nebyl dosud stanoven. V těchto situacích je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

Erlotinib a léčivé přípravky ovlivňující pH

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu tedy mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu, a tím jeho biologickou dostupnost. Současné podání erlotinibu s inhibitorem protonové pumpy omeprazolem vedlo ke snížení expozice [AUC] erlotinibu o 46 % a maximální koncentrace [C_{max}] o 61 %. Nedošlo ke změně T_{max} nebo poločasu. Souběžné podávání erlotinibu s 300 mg ranitidinu, antagonisty H₂-receptoru, snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentraci [C_{max}] o 54 %. Toto snížení expozice při současném

podávání s takovými látkami pravděpodobně nelze kompenzovat zvýšením dávky erlotinibu. Pokud však byl erlotinib podáván střídavě 2 hodiny před nebo 10 hodin po ranitidinu v dávce 150 mg 2x denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [$C_{\max}$] jen o 17 %. Účinek antacid na absorpci erlotinibu není znám, může však dojít ke zhoršení absorpce a tím ke snížení plazmatických hladin. V souhrnu, kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy by se neměla používat. Pokud je použití antacid během léčby erlotinibem považováno za nezbytné, antacida se mají podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky erlotinibu. Pokud je uvažováno použití ranitidinu, má být podáván střídavě, tedy erlotinib je nutno podat nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu.

Erlotinib a gemcitabin

Ve studii fáze Ib nebyl pozorován žádný signifikantní vliv gemcitabinu na farmakokinetiku erlotinibu ani signifikantní vliv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabinu.

Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentraci platiny. V klinické studii vedlo současné podávání erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ke zvýšení celkové AUC₀₋₄₈ platiny o 10,6 %. Ačkoli je rozdíl statisticky významný, jeho velikost není považována za klinicky významnou. V klinické praxi se však mohou vyskytovat další faktory, které by mohly vést ke zvýšené expozici karboplatině, jako je například porucha funkce ledvin. Nebyly pozorovány významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

Erlotinib a kapecitabin

Kapecitabin může zvýšit koncentraci erlotinibu. Pokud byl erlotinib podáván současně s kapecitabinem, došlo ke statisticky významnému zvýšení AUC erlotinibu a hraničnímu zvýšení $C_{\max}$ při porovnání s hodnotami zjištěnými v jiné studii při podávání samotného erlotinibu. Nebyly zaznamenány významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabinu.

Erlotinib a proteazomové inhibitory

Na základě mechanismu účinku proteazomových inhibitorů, včetně bortezomibu, lze očekávat vliv na účinek EGFR inhibitorů, zahrnujících také erlotinib. Tento vliv je doložen na základě omezených klinických údajů a preklinických studií, které prokazují EGFR degradaci prostřednictvím proteazomu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje týkající se použití erlotinibu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu nebo abnormální porody. Negativní vliv na těhotenství však nelze vyloučit, protože studie na potkanech a králících ukázaly zvýšenou letalitu embryí/plodů (viz bod 5.3). Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen se má pokračovat jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se erlotinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv erlotinibu na tvorbu mléka nebo jeho přítomnost v mateřském mléku. Možné riziko pro kojence není známo, a proto ženám užívajícím erlotinib má být doporučeno, aby nekojily během terapie a nejméně po dobu 2 týdnů po poslední dávce.

Fertilita

Studie u zvířat neprokázaly zhoršenou fertilitu. Negativní vliv na fertilitu však nelze vyloučit, protože studie na zvířatech ukázaly vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly dosud provedeny; užívání erlotinibu však není spojeno se zhoršením mentálních schopností.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Základem hodnocení bezpečnosti erlotinibu jsou údaje od více než 1 500 pacientů, kteří dostali nejméně jednu dávku 150 mg erlotinibu v monoterapii, a od více než 300 pacientů, kteří dostali erlotinib v dávce 100 mg nebo 150 mg v kombinaci s gemcitabinem.

Nemalobuněčný karcinom plic (erlotinib podáván v monoterapii)

Prvoliniová léčba pacientů s mutacemi EGFR

V otevřené, randomizované studii fáze III, ML20650, prováděné se 154 pacienty byla hodnocena bezpečnost erlotinibu v první linii léčby u 75 pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených erlotinibem ve studii ML20650 byly vyrážka a průjem, většina příhod byla stupně 1/2 a vyřešila se bez zásahu. Úplné informace o stupni a výskytu vyrážky a průjmu pro všechny klinické studie jsou k dispozici níže v bodě „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Udržovací léčba

V dalších dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze III, BO18192 (SATURN) a BO25460 (IUNO), byl erlotinib podáván jako udržovací léčba po první linii chemoterapie. Tyto studie byly prováděny u celkem 1 532 pacientů s pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím NSCLC po první linii standardní platinové chemoterapie.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u pacientů léčených erlotinibem ve studiích BO18192 a BO25460, byly vyrážka a průjem.

Léčba ve druhé linii a dalších liniích

V randomizované dvojitě zaslepené studii (BR.21; erlotinib podáván jako léčba druhé linie) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyrážka a průjem. Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Medián časového období do výskytu vyrážky byl 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní.

Karcinom pankreatu (erlotinib podáván současně s gemcitabinem)

Nejčastější nežádoucí účinky zjištěné v pilotní studii PA.3 u pacientů s karcinomem pankreatu léčených erlotinibem v dávce 100 mg a gemcitabinem byly únava, vyrážka a průjem. Medián časového období do výskytu vyrážky a průjmu byl 10, resp. 15 dní.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinických studiích a po uvedení erlotinibu na trh v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle MedDRA. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků z klinických studií a po uvedení na trh dle kategorií frekvencí:

Infekce a infestace	
Velmi časté	infekce*

Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Velmi časté</i>	anorexie, pokles tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	
<i>Velmi časté</i>	deprese
Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté</i>	neuropatie, bolest hlavy
Poruchy oka	
<i>Velmi časté</i>	keratoconjunctivitis sicca
<i>Časté</i>	keratitida, konjunktivitida
<i>Méně časté</i>	změny řas*
<i>Velmi vzácné</i>	perforace rohovky, ulcerace rohovky, uveitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	dyspnoe, kašel
<i>Časté</i>	epistaxe
<i>Méně časté</i>	intersticiální plicní nemoc*
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	průjem*, nauzea, zvracení, stomatitida, bolest břicha, poruchy zažívání, nadýmání
<i>Časté</i>	gastrointestinální krvácení*
<i>Méně časté</i>	perforace gastrointestinálního traktu*
<i>Vzácné</i>	střevní pneumatóza
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Velmi časté</i>	abnormality funkčních jaterních testů*
<i>Vzácné</i>	jaterní selhání*, hepatitida
<i>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</i>	akutní hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Velmi časté</i>	vyrážka*, pruritus
<i>Časté</i>	alopecie, suchá kůže, paronychie, folikulitida, akné/akneiformní dermatitida, kožní fisury
<i>Méně časté</i>	hirsutismus, změny obočí, lámavost a ztráta nehtů, lehké kožní reakce jako hyperpigmentace
<i>Vzácné</i>	syndrom palmoplantární erytrodysestezie
<i>Velmi vzácné</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza*
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Časté</i>	porucha funkce ledvin
<i>Méně časté</i>	nefritida, proteinurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Velmi časté</i>	únava, horečka, ztuhlost

*Další podrobnosti viz níže bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

Vyrážka zahrnuje akneiformní dermatitidu. Obecně se vyrážka projevuje jako lehká nebo středně těžká erytematózní a papulopustulózní vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit na místech vystavených slunci. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunci, lze doporučit ochranný oděv a/nebo používání opalovacího krému (např. s obsahem minerálů).

Průjem

Průjem může vést k dehydrataci, hypokalemii a selhání ledvin. Zahrnuje úmrtí (viz bod 4.4).

Tabulka 2: Souhrn výskytu a stupně vyrážky a průjmu pozorovaných v každé klinické studii

Studie	Indikace	Vyrážka (%)					Průjem (%)				
		Stupeň			Přijaté opatření		Stupeň			Přijaté opatření	
		Jakýkoli	3	4	Přerušeni ¹	Úprava ²	Jakýkoli	3	4	Přerušeni ¹	Úprava ²
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	< 1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Karcinom pankreatu	–	5		1	2	–	5		1	2

1 Přerušeni léčby

2 Úprava dávky

Infekce

Mohou být závažné infekce s neutropenií nebo bez neutropenie včetně pneumonie, sepse a celulitidy.

Změny řas

Změny zahrnují vrůstání řas, nadměrný růst a zesílení řas.

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

ILD zahrnuje úmrtí pacientů léčených erlotinibem kvůli NSCLC nebo jiným pokročilým solidním nádorům (viz bod 4.4). Vyšší výskyt byl pozorován u pacientů v Japonsku (viz bod 4.4).

Gastrointestinální krvácení

Gastrointestinální krvácení zahrnuje úmrtí (viz bod 4.4). V klinických studiích některé případy souvisely se souběžným podáním warfarinu a některé se souběžným podáním nesteroidních antiflogistik (viz bod 4.5). Perforace gastrointestinálního traktu také zahrnují úmrtí (viz bod 4.4).

Abnormality funkčních jaterních testů

Abnormality zahrnují zvýšené hladiny alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubinu. Většinou byly lehkého až středně těžkého stupně, přechodného charakteru nebo souvisely s jaterními metastázami.

Jaterní selhání

Včetně úmrtí. Rizikovými faktory mohou být již existující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza

Včetně úmrtí (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

Příznaky

Erlotinib je snášen při podávání v jednotlivých dávkách perorálně až do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedinců a až do 1600 mg u pacientů s nádorovým onemocněním. Opakované podávání jednotlivých dávek 200 mg přípravku dvakrát denně bylo u zdravých jedinců po několika dnech tolerováno hůře. Podle údajů z těchto klinických studií se při dávkování vyšším než je doporučená dávka mohou vyskytnout vážné nežádoucí účinky, např. průjem, vyrážka a pravděpodobně též může dojít ke zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz.

Léčba

V případě podezření na předávkování je třeba přestat s podáváním erlotinibu a zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EB02.

Mechanismus účinku

Erlotinib je inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor / receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 1 (EGFR, rovněž známý jako HER1). Erlotinib silně inhibuje intracelulární fosforylaci EGFR. EGFR je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. V neklinických modelech navozuje inhibice fosfotyrozinu EGFR zastavení vývoje buněk a/nebo jejich smrt.

Mutace genu EGFR může vést ke konstituční aktivaci antiapoptotických a proliferačních signálních cest. Vysoká účinnost erlotinibu při blokádě EGFR signalizace u těchto nádorů s pozitivitou mutace EGFR je dána pevnou vazbou erlotinibu na vazebné místo ATP mutované kinázové domény EGFR. Vzhledem k blokádě sestupné signalizační dráhy je zastavena proliferace a je indukována smrt buněk prostřednictvím vlastní signální dráhy. Na modelu u myši s nádorem s vysokou expresí těchto aktivačních mutací EGFR je pozorována regrese nádoru.

Klinická účinnost

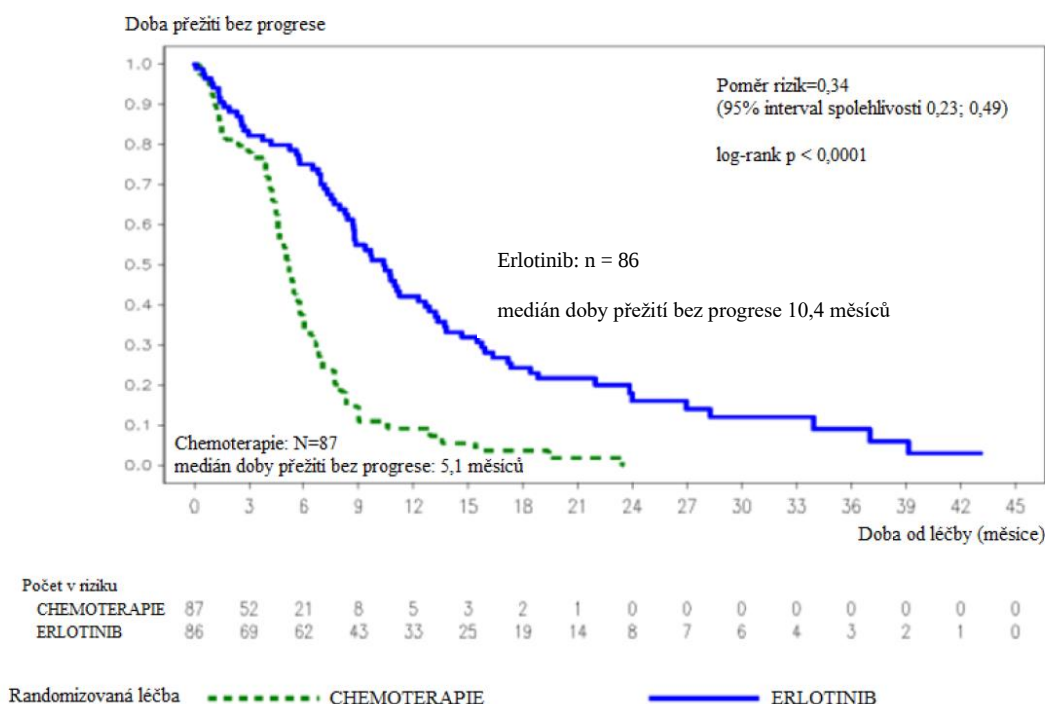
Léčba první linie nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR (erlotinib podáván v monoterapii)

Účinnost erlotinibu v první linii léčby pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR byla prokázána v randomizované otevřené studii fáze III (ML20650, EURTAC). Tato studie byla provedena u pacientů kavkazské (bílé) rasy s metastazujícím nebo lokálně pokročilým NSCLC (stadium IIIB a IV), kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií nebo jakoukoli systémovou protinádorovou léčbou pro pokročilé onemocnění a u kterých byla přítomna mutace tyrosinkinázové domény genu EGFR (delece v exonu 19 nebo mutace v exonu 21). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě erlotinibem v dávce 150 mg denně nebo k léčbě 4 cykly s chemoterapeutickým dubletem s platinou.

Primární cílový parametr účinnosti byla zkoušejícími stanovená doba přežití bez progresu. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresu stanovená zkoušejícími v klinické studii

ML20650 (EURTAC) (ukončení sběru údajů duben 2012)



Tabulka 3: Výsledky účinnosti erlotinibu versus chemoterapie v klinické studii ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Chemoterapie	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota p
Předem plánovaná průběžná analýza (35 % dat nutných pro analýzu OS) (n=153)		n=77	n=76		
	Primární cílový parametr: Doba přežití bez progresse (PFS, medián v měsících)*	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Hodnoceno zkoušejícími **				
	Nezávislé hodnocení **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
Ukončení sběru údajů: duben 2010	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Celkové přežití (OS) (měsíce)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Explorativní analýza (40 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173)		n=86	n=87		
	PFS (medián v měsících),	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Hodnoceno zkoušejícími				
	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
Ukončení sběru údajů: červen 2011	OS (měsíce)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Aktualizovaná		n=86	n=87		

analýza (62 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173) Ukončení sběru údajů: duben 2012	PFS (medián v měsících)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (měsíce)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=úplná odpověď; PR=částečná odpověď

* Bylo pozorováno 58% snížení rizika progresse nemoci nebo úmrtí.

** Celková shoda mezi hodnocením doby přežití bez progresse zkoušejícími a při nezávislém hodnocení byla 70%

*** V rameni s chemoterapií byla zaznamenána vysoká četnost překřížení, když 82 % pacientů mělo následnou léčbu inhibitory tyrosinkinázy EGFR, přičemž všichni kromě dvou pacientů měli následnou léčbu erlotinibem.

Udržovací léčba NSCLC po chemoterapii první linie (erlotinib podáván v monoterapii)

Účinnost a bezpečnost erlotinibu v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byly prověřovány v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (BO18192, SATURN). Do této studie bylo zařazeno 889 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, který neprogredoval po 4 cyklech chemoterapie s platinovým dubletem. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě erlotinibem v dávce 150 mg nebo k podávání placeba perorálně jednou denně až do progresse nemoci. Primární cílový parametr studie zahrnoval přežití bez progresse (PFS) u všech pacientů. Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny dobře vyvážené. Do studie nebyli zařazeni pacienti se stavem výkonnosti (PS) >1 dle ECOG nebo s významnou jaterní či ledvinnou komorbiditou.

V této studii byl u celkové populace ukázán prospěch primárního cílového parametru účinnosti přežití bez progresse (poměr rizik = 0,71, p<0,0001) a sekundárního cílového parametru účinnosti celkového přežití (poměr rizik = 0,81, p=0,0088). Největší prospěch však byl v předem definované explorativní analýze pozorován u pacientů s aktivačním typem EGFR mutací (n=49), u kterých byl prokázán významný přínos v cílovém parametru účinnosti přežití bez progresse (poměr rizik=0,10; 95% interval spolehlivosti 0,04-0,25; p<0,0001) a v parametru celkového přežití poměr rizik=0,83 (95% interval spolehlivosti; 0,34–2,02). Šedesát sedm % pacientů v rameni s placebem, v podskupině s aktivační mutací EGFR, bylo ve druhé nebo další linii léčeno inhibitory EGFR-TKI.

Studie BO25460 (IUNO) byla provedena u 643 pacientů s pokročilým NSCLC, u kterých nebyly prokázány EGFR-aktivační mutace (delece exonu 19 nebo mutace exonu 21 L858R) a u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech chemoterapie založené na platině.

Cílem studie bylo porovnání celkového přežití po udržovací léčbě erlotinibem navazující na léčbu v 1. linii ve srovnání s erlotinibem podaným až při progresi onemocnění. Primární cílový parametr účinnosti studie nebyl potvrzen. Celkové přežití u pacientů léčených erlotinibem v udržovací léčbě nepotvrdilo superioritu ve srovnání s erlotinibem podaným ve 2. linii léčby u pacientů bez EGFR aktivačních mutací (poměr rizik=1,02; 95% interval spolehlivosti, 0,85-1,22; p=0,82). Sekundárním cílovým parametrem účinnosti studie bylo přežití bez progresse a ani v tomto případě nebyl prokázán rozdíl mezi léčbou erlotinibem a placebem v udržovací léčbě (poměr rizik=0,94; 95% interval spolehlivosti 0,80-1,11; p=0,48).

Na základě výsledků studie BO25460 (IUNO) není doporučeno erlotinib používat u pacientů bez EGFR-aktivačních mutací v udržovací léčbě navazující na léčbu v 1. linii.

Léčba NSCLC po selhání nejméně jednoho předchozího režimu chemoterapie (erlotinib podáván v monoterapii)

Účinnost a bezpečnost erlotinibu jako léčby druhé/třetí linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, již byl perorálně podáván erlotinib v dávce 150 mg jednou denně a do skupiny, již bylo podáváno placebo. Cílové parametry studie zahrnovaly: celkovou dobu přežití, dobu bez známek progresu onemocnění (PFS), výskyt odpovědi, délku trvání odpovědi, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dyspnoe a bolest) a bezpečnost. Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití.

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí stav stupně 2 dle ECOG a 9 % mělo výchozí stav stupně 3. Ve skupinách léčených erlotinibem a placebem bylo 93 % resp. 92 % všech pacientů v předchozím režimu léčeno platinou a 36 % resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem.

Dosažený poměr rizik (HR) úmrtí ve skupině léčené erlotinibem ve vztahu ke skupině, již bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95% interval spolehlivosti: 0,60 až 0,87) ($p=0,001$). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo 31,2 % ve skupině léčené erlotinibem resp. 21,5 % ve skupině, již bylo podáváno placebo. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené erlotinibem byl 6,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 5,5 až 7,8 měsíce) ve srovnání se 4,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 4,1 až 6,3 měsíce) ve skupině, již bylo podáváno placebo.

U různých podskupin pacientů byl zkoumán účinek přípravku na celkové přežití. Účinek erlotinibu na celkové přežití byl obdobný u pacientů, kteří měli výchozí stav výkonnosti stupně 2-3 (dle ECOG) (HR = 0,77, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo 0-1 (HR = 0,73, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9), u mužů (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) i žen (HR = 0,80, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,1), u pacientů mladších 65 let (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo starších pacientů (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u pacientů s jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo více než jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u populace kavkazského typu (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo asijského typu (HR = 0,61, 95% interval spolehlivosti: 0,4-1,0), u pacientů s adenokarcinomem (HR = 0,71, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo spinocelulárním karcinomem (HR = 0,67, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,9), ne však u pacientů s jinými histologickými nálezy (HR 1,04, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,5), pacientů ve stadiu choroby IV při stanovení diagnózy (HR = 0,92, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,2) nebo ve stadiu nižším než stadium IV (HR = 0,65, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,8). U pacientů, kteří nikdy nekouřili, byla léčba erlotinibem mnohem přínosnější (přežití HR = 0,42, 95% interval spolehlivosti: 0,28-0,64) v porovnání s kuřáky nebo s pacienty, kteří již kouřit přestali (HR = 0,87, 95% interval spolehlivosti: 0,71-1,05).

Ze 45 % pacientů se známou expresí EGFR byly hodnoty poměru rizik 0,68 (95% interval spolehlivosti: 0,49-0,94) u pacientů s nádory s EGFR-pozitivitou a 0,93 (95% interval spolehlivosti: 0,63-1,36) u pacientů s nádory s EGFR-negativitou (určeno imunohistochemicky použitím soupravy pharmDx ke stanovení EGFR, přičemž vzorek byl považován za EGFR negativní při označení méně než 10 % nádorových buněk). U zbývajících 55 % pacientů, u kterých nebyla exprese EGFR známa, byla hodnota poměru rizik 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61-0,98).

Medián doby bez známek progresu onemocnění (PFS) ve skupině léčené erlotinibem byl 9,7 týdne (95% interval spolehlivosti: 8,4 až 12,4 týdne) ve srovnání s 8 týdny ve skupině, již bylo podáváno placebo (95% interval spolehlivosti: 7,9 až 8,1 týdne).

Objektivní odpověď na léčbu podle kritérií RECIST byla ve skupině léčené erlotinibem 8,9 % (95% interval spolehlivosti: 6,4 až 12,0). Prvních 330 pacientů bylo hodnoceno centrálně (léčebná odpověď 6,2 %), 401 pacientů bylo hodnoceno zkoušejícími (léčebná odpověď 11,2 %).

Medián doby trvání odpovědi byl 34,3 týdne, v rozmezí hodnot od 9,7 týdne do 57,6 týdne a vyšších. Podíl pacientů, u nichž byla nastolena kompletní léčebná odpověď, částečná léčebná odpověď nebo stabilizace choroby, byl ve skupině léčené erlotinibem 44,0 % resp. 27,5 % ve skupině s placebem ($p=0,004$).

Přínos léčby erlotinibem pro dobu přežití byl rovněž pozorován u pacientů, u nichž nebylo dosaženo objektivní odpovědi nádoru (dle kritérií RECIST). Tuto skutečnost dokládá poměr rizik úmrtí 0,82 (95% interval spolehlivosti: 0,68 až 0,99) dosažený u pacientů, kde nejlepší odpovědí byla stabilní fáze choroby nebo progresse onemocnění.

Podávání erlotinibu vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu signifikantně prodloužené doby do zhoršení kašle, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

Ve dvojité zaslepené, randomizované studii fáze III (MO22162, CURRENTS) porovnávající dvě dávky erlotinibu (300 mg a 150 mg) u stávajících kuřáků (střední doba kouření 38 balíčkoroků) s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC ve druhé linii léčby po selhání chemoterapie nebyl prokázán žádný přínos dávky 300 mg erlotinibu z hlediska PFS ve srovnání s doporučenou dávkou (7,00 resp. 6,86 týdne).

Sekundární cílové parametry účinnosti byly v souladu s primárním cílovým parametrem a u pacientů léčených erlotinibem v dávce 300 mg a 150 mg denně (HR 1,03, 95% CI 0,80 až 1,32) nebyl zjištěn žádný rozdíl z hlediska OS. Údaje o bezpečnosti byly srovnatelné mezi dávkami 300 mg a 150 mg; avšak u pacientů, kteří dostávali vyšší dávku erlotinibu, došlo k číselnému zvýšení výskytu vyrážky, intersticiálního plicního onemocnění a průjmu. Na základě údajů ze studie CURRENTS nebyly prokázány žádné přínosy pro vyšší dávku erlotinibu 300 mg ve srovnání s doporučenou dávkou 150 mg u aktivních kuřáků.

Pacienti v této studii nebyli vybíráni podle stavu mutací EGFR. Viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2.

Karcinom pankreatu (ve studii PA.3 byl erlotinib podáván současně s gemcitabinem)

Účinnost a bezpečnost erlotinibu v kombinaci s gemcitabinem jako léčba první linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem pankreatu. Pacienti byli randomizováni k podávání erlotinibu nebo placeba v kontinuálním režimu se souběžným intravenózním podáváním gemcitabinu (1000 mg/m², cyklus 1 – v den 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 osmítýdenního cyklu; cyklus 2 a následující cykly – ve dnech 1, 8 a 15 čtyřtýdenního cyklu [schválené dávkování a harmonogram pro karcinom pankreatu viz SmPC pro gemcitabin]). Erlotinib nebo placebo byly podávány perorálně jednou denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo k nepřijatelným projevům toxicity. Primárním cílovým parametrem studie byla celková doba přežití.

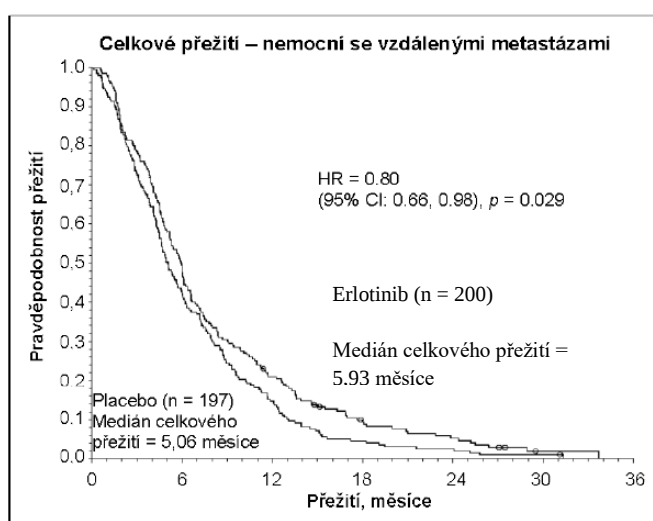
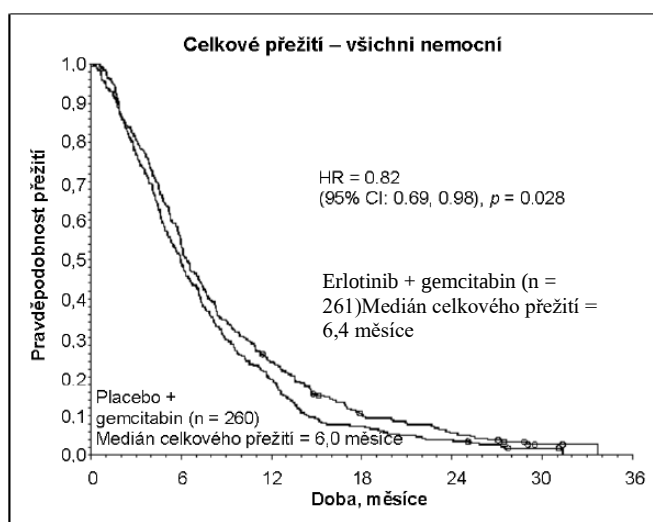
Pacienti dvou srovnávaných skupin, dostávající 100 mg erlotinibu a gemcitabin nebo placebo a gemcitabin, vykazovali obdobné výchozí demografické vlastnosti a charakteristiku onemocnění, s výjimkou mírně vyššího zastoupení žen ve skupině léčené erlotinibem a gemcitabinem oproti skupině, již bylo podáváno placebo a gemcitabin:

Vstupní charakteristiky	Erlotinib	Placebo
Ženy	51%	44%
Výchozí stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 0	31%	32%
Výchozí stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 1	51%	51%
Výchozí stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 2	17%	17%
Metastazující onemocnění	77%	76%

Přežití bylo hodnoceno u všech registrovaných nemocných („intent-to-treat“ analýza) na základě údajů získaných během následného sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce (výsledky skupiny s metastazujícím onemocněním a s lokálně pokročilým onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin).

Proměnná	Erlotinib (měsíce)	Placebo (měsíce)	Rozdíl (měsíce)	Interval spolehlivosti rozdílu	HR	Interval spolehlivosti rozdílu HR	hodnota p
----------	-----------------------	---------------------	--------------------	--------------------------------------	----	---	--------------

Celková populace							
Medián doby celkového přežití	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Průměrná doba celkového přežití	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populace s metastazujícím onemocněním							
Medián doby celkového přežití	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Průměrná doba celkového přežití	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populace s lokálně pokročilým onemocněním							
Medián doby celkového přežití	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Průměrná doba celkového přežití	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Retrospektivní analýza ukazuje, že pacientům s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba erlotinibem více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti.

Retrospektivní analýza ukazuje, že pacienti, kterým je podáván erlotinib a u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů kožní vyrážky (medián celkového přežití 7,2 měsíce versus 5 měsíců, poměr rizik úmrtí 0,61). U 90 % pacientů došlo k výskytu vyrážky během prvních 44 dnů léčby erlotinibem, střední doba do výskytu vyrážky byla 10 dní.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s erlotinibem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci nemalobuněčný karcinom plic a karcinom pankreatu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosahovány přibližně po 4 hodinách od užití. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků byl získán odhad absolutní biologické dostupnosti 59 %. Po perorálním podání dávky může být expozice zvýšena požitím jídla.

Distribuce

Erlotinib má zdánlivý průměrný distribuční objem 232 l a je distribuován do lidských nádorových tkání. Ve studii u 4 pacientů (3 pacienti s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic [NSCLC] a jeden pacient s nádorem hrtnu), kterým bylo perorálně podáváno 150 mg erlotinibu jednou denně, byla ve vzorcích nádorové tkáně chirurgicky vyjmuté 9. den léčby nalezena koncentrace erlotinibu v průměru 1185 ng/g tkáně. Tento údaj odpovídá celkovému průměru 63 % (rozmezí 5-161 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Primární aktivní metabolity se v nádoru vyskytovaly v průměrných koncentracích 160 ng/g tkáně, což odpovídá celkovému průměru 113 % (rozmezí 88-130 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované v ustáleném stavu. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG).

Biotransformace

Erlotinib je u člověka metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevu, CYP1A1 v plicích a 1B1 v nádorové tkáni se potenciálně podílí na metabolické clearance erlotinibu.

Byly identifikovány tři hlavní metabolické dráhy: 1) O-demetylace postranního řetězce nebo obou řetězců následovaná oxidací na karboxylové kyseliny; 2) oxidace acetylenové části molekuly následovaná hydrolýzou na aryl karboxylové kyseliny a 3) aromatická hydroxylace na fenylu a acetylenové části molekuly. V neklinických stanoveních *in vitro* a na modelech nádorů *in vivo* bylo prokázáno, že primární metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikající O-demetylací na postranních řetězcích mají potenci srovnatelnou s erlotinibem. Jsou přítomné v plazmě v koncentraci odpovídající <10 % erlotinibu a mají podobnou farmakokinetiku jako erlotinib.

Eliminace

Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů ve stolici (>90 %), přičemž v ledvinách se z perorálně podané dávky eliminuje pouze malé množství (přibližně 9 %). Méně než 2 % perorálně podané dávky je vyloučeno ve formě původní látky. Farmakokinetické populační analýzy, které byly prováděny u 591 pacientů léčených erlotinibem, ukázaly průměrnou zdánlivou clearance 4,47 l/hod a medián poločasu eliminace 36,2 hodiny. Proto je možno očekávat dosažení stabilní plazmatické koncentrace přibližně po 7 až 8 dnech.

Farmakokinetika ve vybraných populacích

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zaznamenán žádný klinický významný vztah mezi předpokládanou zdánlivou clearance a věkem, tělesnou hmotností, pohlavím a etnickou příslušností pacienta. Faktory, které korelovaly s farmakokinetikou erlotinibu, byly: celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG (alfa-1-kyselý glykoprotein) a kouření v současné době. Zvýšené koncentrace celkového bilirubinu v séru a koncentrace AAG byly spojeny s nižší rychlostí clearance erlotinibu. Klinický význam těchto rozdílů není jasný. U kuřáků však byla vyšší clearance erlotinibu. Tato skutečnost byla potvrzena ve farmakokinetické studii srovnávající zdravé nekuřáky a zdravé kuřáky cigaret, kterým byla perorálně podána

jednorázová dávka 150 mg erlotinibu. Hodnota geometrického průměru C_{max} byla 1056 ng/ml u nekuřáků a 689 ng/ml u kuřáků, což je u kuřáků průměrně 65,2 % hodnoty nalezené u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 44,3 až 95,9, $p = 0,031$). Geometrický průměr AUC_{0-inf} byl 18726 ng•h/ml u nekuřáků a 6718 ng•h/ml u kuřáků, tedy průměrně 35,9 % hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 23,7 až 54,3, $p < 0,0001$). Geometrický průměr C_{24h} byl 288 ng/ml u nekuřáků a 34,8 ng/ml u kuřáků, což je 12,1 %, hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 4,82 až 30,2, $p = 0,0001$). V pivotní studii fáze III u NSCLC byla minimální plazmatická koncentrace erlotinibu v ustáleném stavu, které bylo dosaženo u stávajících kuřáků, 0,65 µg/ml ($n=16$), což bylo přibližně 2x méně než u bývalých kuřáků či nemocných, kteří nikdy nekouřili (1,28 µg/ml, $n=108$). Tento účinek byl doprovázen 24% zvýšením zdánlivé plazmatické clearance erlotinibu. Ve studii fáze I s eskalací dávky u pacientů s NSCLC, kteří byli stávajícími kuřáky, ukazovaly farmakokinetické analýzy v ustáleném stavu proporcionální vzestup expozice erlotinibu, pokud byla dávka erlotinibu zvýšena ze 150 mg na maximální tolerovanou dávku 300 mg. Minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla u kuřáků při dávce 300 mg hodnoty 1,22 µg/ml ($n=17$). Viz body 4.2, 4.4., 4.5 a 5.1.

Na základě výsledků těchto farmakokinetických studií je třeba doporučit kuřákům přestat s kouřením v době léčby erlotinibem, jinak může dojít ke snížení plazmatických hladin přípravku.

Na základě populačních farmakokinetických analýz se zdá, že v přítomnosti opioidů se expozice erlotinibu zvyšuje přibližně o 11 %.

Druhá studie populační farmakokinetiky byla provedena s využitím údajů o léčbě erlotinibem u 204 pacientů s karcinomem pankreatu, kterým byl podáván erlotinib a gemcitabin. Tato analýza ukázala, že proměnné ovlivňující clearance erlotinibu ve studii u pacientů s karcinomem pankreatu byly velmi podobné proměnným v předchozí farmakokinetické analýze jednotlivého léčiva. Nebyly identifikovány žádné nové účinky těchto proměnných. Současné podávání gemcitabinu nemělo na plazmatickou clearance erlotinibu žádný vliv.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Porucha funkce jater

Erlotinib je primárně zpracováván v játrech. U pacientů se solidními nádory a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) dosáhly geometrický průměr AUC_{0-t} erlotinibu 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml ve srovnání s 29 300 ng•h/ml a 1 090 ng/ml u pacientů s adekvátní funkcí jater, včetně nemocných s primárním jaterním nádorem nebo jaterními metastázami. Ačkoli hodnota C_{max} byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater statisticky významně nižší, není tento rozdíl považován za klinicky významný. Nejsou k dispozici údaje týkající se vlivu těžké jaterní dysfunkce na farmakokinetiku erlotinibu. Farmakokinetické populační analýzy prokázaly spojitost mezi zvýšenou koncentrací celkového bilirubinu v séru a nižší rychlostí clearance erlotinibu.

Porucha funkce ledvin

Erlotinib a jeho metabolity nejsou signifikantně vylučovány ledvinami, do moči se vyloučí méně než 9 % jednotlivé dávky. Ve farmakokinetických populačních analýzách nebyl pozorován žádný statisticky významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu, ale nejsou dostupné údaje pro pacienty s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky chronického podávání pozorované u nejméně jednoho živočišného druhu nebo alespoň v jedné studii zahrnovaly: poškození rohovky (atrofie, ulcerace), kůže (degenerace a zánět folikulů, zčervenání a alopecie), vaječníků (atrofie), jater (jaterní nekróza), ledvin (papilární nekróza a tubulární dilatace) a

gastrointestinálního traktu (prodloužená doba vyprázdnění žaludku a průjem). Parametry erytrocytů byly sníženy a počet leukocytů, především neutrofilů, se zvýšil. V souvislosti s léčbou se projevilo zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Tyto nálezy byly zaznamenány při nižších než klinicky významných expozicích.

Vzhledem k mechanismu účinku má erlotinib teratogenní potenciál. Údaje získané v reprodukčních toxikologických testech prováděných u potkanů a králíků při podávání dávek blížících se maximu tolerovaných dávek a/nebo dávce toxické pro matku potvrdily jeho reprodukční (embryotoxicita u potkanů, resorpce embrya a toxicita pro plod u králíků) a vývojovou (omezení růstu potomstva a přežívání u potkanů) toxicitu, avšak bez teratogenních účinků a bez ovlivnění fertility. Tyto nálezy byly zaznamenány při klinicky relevantních expozicích.

Erlotinib byl konvenčními testy ve studiích genotoxicity vyhodnocen jako negativní. Dvouleté studie kancerogenity provedené s erlotinibem na potkanech a myších byly negativní až do expozicí vyšších, než je léčebná expozice u člověka (expozice až 2krát, respektive 10krát vyšší dle $C_{\max}$ a/nebo AUC).

U potkanů byla po UV iradiaci pozorována mírná fototoxická kožní reakce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokryсталická celulóza a hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl karboxymetylškrobu typu A
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mikrokryсталická celulóza (E 460)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)
Hyprolosa (E 463)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

oPA/Al/PVC//Al blistr

Velikost balení: krabička obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Erlotinib Vipharm 100 mg potahované tablety: 44/506/18-C

Erlotinib Vipharm 150 mg potahované tablety: 44/507/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23.10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.10.2023