

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Erlotinib Alpha-Medical 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg erlotiniba (u obliku erlotinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 143,90 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do žućkaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „150“ na jednoj strani tablete.

Promjer tableta je 10,5 mm ± 5%.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak pluća nemalih stanica

Erlotinib Alpha-Medical je indiciran za prvu liniju liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s aktivirajućim mutacijama EGFR-a.

Erlotinib Alpha-Medical je također indiciran u terapiji održavanja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om s aktivirajućim mutacijama EGFR-a i stabilnom bolešću nakon prve linije kemoterapije koja nije uključivala erlotinib (engl. *switch maintenance*).

Erlotinib Alpha-Medical je također indiciran u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovanim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica nakon neuspjelog liječenja najmanje jednim kemoterapijskim protokolom. U bolesnika s tumorima bez aktivirajućih mutacija EGFR-a, Erlotinib Alpha-Medical je indiciran kada se druge opcije liječenja ne smatraju prikladnima.

Prilikom propisivanja erlotiniba treba uzeti u obzir faktore povezane s produljenim preživljenjem.

U bolesnika s EGFR-IHC negativnim tumorima (EGFR - receptor za epidermalni faktor rasta) nije dokazano produljenje preživljenja ni drugi klinički relevantni učinci liječenja (vidjeti dio 5.1).

Rak gušterače:

Erlotinib je u kombinaciji s gemcitabinom indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim rakom gušterače.

Prilikom propisivanja erlotiniba treba uzeti u obzir faktore povezane s produljenim preživljenjem (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

U bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću nije dokazano produljenje preživljenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje erlotinibom treba nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Bolesnici s rakom nemalih stanica pluća:

Prije uvođenja terapije erlotinibom u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju, treba napraviti testiranje na mutaciju EGFR.

Preporučena dnevna doza lijeka Erlotinib Alpha-Medical iznosi 150 mg, a uzima se najmanje sat vremena prije ili dva sata nakon obroka.

Bolesnici s rakom gušterače:

Preporučena dnevna doza erlotiniba iznosi 100 mg i treba ju uzimati najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka, u kombinaciji s gemcitabinom (pogledajte sažetak opisa svojstava gemcitabina za indikaciju rak gušterače).

U bolesnika u kojih se u prvih 4 do 8 tjedana liječenja ne pojavi osip, potrebno je razmotriti potrebu daljnjeg liječenja erlotinibom (vidjeti dio 5.1).

Kada je potrebna prilagodba doze, treba ju postupno smanjivati za 50 mg (vidjeti dio 4.4).

Obzirom da se doziranje od 25 mg i 100 mg ne može postići lomljenjem lijeka Erlotinib Alpha-Medical, za dozu od 25 mg i 100 mg potrebno je uzeti drugi lijek dostupan na tržištu koji sadrži erlotinib u jačinama od 25 mg i 100 mg.

Pri istovremenoj primjeni CYP3A4 supstrata i modulatora možda će biti potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s oštećenjem jetre:

Erlotinib se eliminira metaboliziranjem u jetri i izlučivanjem putem žuči. Iako je izloženost erlotinibu u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks 7 – 9) bila slična onoj u bolesnika s odgovarajućom funkcijom jetre, potreban je oprez kod primjene erlotiniba u bolesnika s oštećenjem jetre. Ako se pojave teške nuspojave, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja erlotinibom. Sigurnost i djelotvornost erlotiniba nije ispitivana u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (AST/SGOT i ALT/SGPT > 5 x GGN [gornje granice normalnih vrijednosti]). Ne preporučuje se primjena erlotiniba u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega:

Sigurnost i djelotvornost erlotiniba nije ispitana u bolesnika s oštećenjem bubrega (koncentracija serumskog kreatinina > 1,5 puta od gornje granice normale). Na temelju farmakokinetičkih podataka čini se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se primjena erlotiniba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost erlotiniba u odobrenim indikacijama nisu ustanovljene u bolesnika mlađih od 18 godina. Ne preporučuje se primjena erlotiniba u pedijatrijskih bolesnika.

Pušači:

Pokazalo se da pušenje cigareta smanjuje izloženost erlotinibu za 50 do 60%. Maksimalna podnošljiva doza erlotiniba u bolesnika pušača s rakom pluća nemalih stanica iznosi 300 mg. U bolesnika koji nastave pušiti cigarete, doza od 300 mg u usporedbi s preporučenom dozom od 150 mg nije pokazala bolju djelotvornost u drugoj liniji liječenja nakon neuspješne kemoterapije. Podaci o sigurnosti za doze

od 300 mg i 150 mg bili su usporedivi; međutim, u bolesnika koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brojčano povećanje incidencije osipa, intersticijske bolesti pluća i proljeva. Pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na erlotinib ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena statusa mutacije EGFR

Kada se razmatra primjena erlotiniba kao prve linije liječenja ili terapije održavanja za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC važno je odrediti status EGFR mutacije.

Potrebno je provesti validiran, robustan, pouzdan i osjetljiv test koji ima unaprijed određen prag za pozitivan rezultat i koji je dokazano koristan za utvrđivanje statusa EGFR mutacije, koristeći ili tumorsku DNK dobivenu iz uzorka tkiva ili cirkulirajuću slobodnu DNK (cfDNK) dobivenu iz uzorka krvi (plazme), u skladu s lokalnom medicinskom praksom.

Ako se provodi test plazmatske cfDNK i dobije negativan nalaz na aktivirajuće mutacije, kad god je moguće treba provesti i test na uzorku tumorskog tkiva zbog mogućeg lažno negativnog nalaza testa na plazmatskom uzorku.

Pušači

Pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti jer je ustanovljeno da je koncentracija erlotiniba u plazmi pušača značajno manja u usporedbi s koncentracijom u nepušača. Stupanj navedenog smanjenja je vjerojatno klinički značajan (vidjeti dijelove 4.2., 4.5, 5.1 i 5.2).

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi nalik intersticijskoj bolesti pluća (IBP), uključujući i smrtni ishod, prijavljeni su manje često u bolesnika koji primaju erlotinib za liječenje raka pluća nemalih stanica (NSCLC), raka gušterače ili drugih uznapredovalih solidnih tumora. U pivotalnom ispitivanju BR.21 za rak pluća nemalih stanica, incidencija intersticijske bolesti pluća (0,8%) bila je jednaka u skupini koja je primala placebo i skupini koja je primala erlotinib. U meta-analizi randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja kod NSCLC-a (isključujući ispitivanja faze I i ispitivanja faze II s jednom skupinom jer nije bilo kontrolne skupine), incidencija događaja nalik IBP-u iznosila je 0,9% uz erlotinib, u usporedbi s 0,4% u bolesnika u kontrolnim skupinama. U ispitivanju provedenom u bolesnika s rakom gušterače, incidencija pojave simptoma nalik intersticijskoj bolesti pluća iznosila je 2,5% u grupi koja je primala erlotinib u kombinaciji s gemcitabinom, odnosno 0,4% u grupi liječenoj placebom u kombinaciji s gemcitabinom. U bolesnika za koje se sumnjalo da imaju simptome nalik intersticijskoj bolesti pluća prijavljeni su pneumonitis, radijacijski pneumonitis, hipersenzitivni pneumonitis, intersticijska upala pluća, intersticijska bolest pluća, obliterirajući bronhiolitis, plućna fibroza, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), alveolitis i plućni infiltrat. Simptomi su se počeli pojavljivati od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka liječenja erlotinibom. Učestali su bili i šumovi ili neki potpomažući faktori, poput istovremene ili prethodne kemoterapije, prethodne terapije zračenjem, otprije postojećeg oštećenja plućnog parenhima, metastatske bolesti pluća ili plućnih infekcija. Veća incidencija IBP-a (oko 5% sa stopom smrtnosti od 1,5%) uočena je među bolesnicima u ispitivanjima provedenima u Japanu.

U bolesnika koji razviju akutne nove i/ili progresivne neobjašnjene plućne simptome, poput zaduhe, kašlja ili vrućice, potrebno je obustaviti terapiju erlotinibom dok se ne učini dijagnostička obrada. Bolesnike koji su istovremeno liječeni erlotinibom i gemcitabinom treba pažljivo nadzirati zbog mogućnosti razvoja toksičnosti nalik intersticijskoj bolesti pluća. Ako se dijagnosticira IBP, potrebno je prekinuti terapiju erlotinibom i započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Dijareja, dehidracija, neravnoteža elektrolita, zatajenje bubrega

Proljev (uključujući vrlo rijetko slučajeve sa smrtnim ishodom) se pojavio u otprilike 50% bolesnika koji su koristili erlotinib, a umjereni ili težak proljev bilo je potrebno liječiti npr. loperamidom. U nekim slučajevima potrebno je smanjiti dozu. U kliničkim ispitivanjima doze su smanjene postupno za po 50 mg. Smanjenja doze u koracima po 25 mg nisu ispitivana. U slučaju teškog ili dugotrajnog proljeva, mučnine, anoreksije ili povraćanja uz dehidraciju, potrebno je obustaviti terapiju erlotinibom i poduzeti odgovarajuće mjere za liječenje dehidracije (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su rijetki slučajevi hipokalemije i zatajenja bubrega (uključujući smrtno ishode). Do nekih je slučajeva došlo nakon teške dehidracije uslijed proljeva, povraćanja i/ili anoreksije, dok su neki uzroci nejasni zbog istovremenog primanja kemoterapije. U težim ili dugotrajnim slučajevima proljeva ili stanjima koja dovode do dehidracije, osobito u skupinama bolesnika s dodatnim faktorima rizika (naročito istodobna primjena kemoterapije i drugih lijekova, simptomi ili bolesti ili druga predisponirajuća stanja, uključujući stariju dob) potrebno je prekinuti terapiju erlotinibom i poduzeti odgovarajuće mjere za intenzivnu intravensku rehidraciju bolesnika. Osim toga, u bolesnika za koje postoji rizik od dehidracije, potrebno je pratiti funkciju bubrega i elektrolite u serumu, uključujući kalij.

Hepatotoksičnost

Tijekom primjene erlotiniba, zabilježeni su ozbiljni slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekom (*engl. drug induced liver injury, DILI*), uključujući hepatitis, akutni hepatitis i zatajenje jetre (uključujući smrtno slučajeve). Faktori rizika mogu uključivati postojeću bolest jetre ili pak istovremenu primjenu hepatotoksičnih lijekova. Tijekom liječenja erlotinibom preporučuju se periodične pretrage funkcije jetre. U bolesnika s postojećim oštećenjem jetrene funkcije ili opstrukcijom žučnih vodova potrebno je povećati učestalost praćenja funkcije jetre. U bolesnika koji prijave simptome koji bi mogli ukazivati na oštećenje jetre potrebno je odmah provesti kliničku procjenu i odrediti vrijednosti parametara jetrene funkcije. Liječenje erlotinibom mora se prekinuti ako su promjene funkcije jetre teške (vidjeti dio 4.8). Ne preporučuje se primjena erlotiniba u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre.

Gastrointestinalna perforacija

Bolesnici koji primaju lijek erlotinib imaju povećani rizik razvoja gastrointestinalne perforacije, koja je zapažena kao manje česta nuspojava (uključujući pojedine slučajeve sa smrtnim ishodom). Bolesnici koji istovremeno primaju antiangiogene lijekove, kortikosteroide, nesteroidne protuupalne lijekove, i/ili kemoterapiju baziranu na taksanima, ili oni koji u anamnezi imaju peptične ulceracije ili divertikuloznu bolest, imaju povećani rizik. Primjenu erlotiniba trebalo bi trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju (vidjeti dio 4.8).

Bulozne i ekfolijativne promjene na koži

Prijavljene su bulozne, ekfolijativne i vezikulozne promjene na koži, uključujući vrlo rijetke slučajeve koji upućuju na Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu, koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Liječenje erlotinibom mora se prekinuti ukoliko bolesnik razvije teške bulozne, ekfolijativne te vezikulozne promjene na koži. Bolesnike s buloznim ili ekfolijativnim promjenama na koži treba testirati na kožne infekcije i liječiti u skladu s lokalnim smjernicama.

Poremećaji oka

Bolesnike sa znakovima i simptomima koji ukazuju na keratitis, poput akutne ili pogoršanja postojeće: upale oka, suzenja, osjetljivosti na svjetlost, zamućenoga vida, boli u oku i/ili crvenila oka, treba odmah uputiti specijalistu oftalmologu. Potvrdi li se dijagnoza ulceroznog keratitisa, liječenje erlotinibom treba privremeno ili trajno prekinuti. Dijagnosticira li se keratitis, treba pažljivo razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja. Erlotinib se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su ranije bolovali od keratitisa, ulceroznog keratitisa ili jako suhih očiju. Upotreba kontaktnih leća također je čimbenik rizika za nastanak keratitisa i ulceracije. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi perforacije rožnice ili ulceracije tijekom uporabe erlotiniba (vidjeti dio 4.8).

Interakcije s drugim lijekovima

Jaki induktori CYP3A4 mogu smanjiti djelotvornost erlotiniba, a jaki inhibitori CYP3A4 mogu dovesti do povećane toksičnosti. Stoga je potrebno izbjegavati njihovu istovremenu primjenu s erlotinibom (vidjeti dio 4.5).

Drugi oblici interakcija

Erlotinib karakterizira smanjena topljivost pri pH iznad 5. Lijekovi koji mijenjaju pH vrijednost gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, poput inhibitora protonske pumpe, H₂ antagonista i antacida mogu izmijeniti topljivost erlotiniba te stoga i njegovu biorasploživost.

Povećanje doze erlotiniba pri istovremenoj primjeni s takvim lijekovima vjerojatno neće nadoknaditi gubitak izloženosti lijeku. Kombinaciju erlotiniba s inhibitorima protonske pumpe treba izbjegavati. Učinci istovremene primjene erlotiniba s antagonistima H₂ i antacidima nisu poznati; međutim vjerojatna je smanjena biorasploživost. Stoga istovremenu primjenu tih kombinacija treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Ako je tijekom terapije erlotinibom nužna primjena antacida oni se moraju uzimati najmanje 4 sata prije ili 2 sata nakon dnevne doze Erlotiniba Alpha-Medical.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Erlotinib i drugi CYP supstrati

Erlotinib je jak inhibitor CYP1A1 i umjeren inhibitor CYP3A4 i CYP2C8 te jak inhibitor glukuronidacije UGT1A1 *in vitro*.

Fiziološka važnost jake inhibicije CYP1A1 nije poznata zbog vrlo ograničene ekspresije CYP1A1 u ljudskim tkivima.

Kada se erlotinib primjenjivao istovremeno s ciprofloksacinom, umjerenim CYP1A2 inhibitorom, raspoloživost erlotiniba (AUC) značajno se povećala za 39%, dok nije uočena statistički značajna promjena vrijednosti C_{max}. Slično tome, raspoloživost aktivnog metabolita se povećala za oko 60% (AUC) i 48% (C_{max}). Klinička važnost tog povećanja nije utvrđena. Potreban je oprez ako se ciprofloksacin ili jaki CYP1A2 inhibitori (npr. fluvoksamin) kombiniraju s erlotinibom. Ako se primijete nuspojave vezane uz erlotinib, doza erlotiniba može se smanjiti.

Prethodno ili istovremeno uzimanje erlotiniba nije utjecalo na klirens prototipnih supstrata CYP3A4, midazolama i eritromicina, ali čini se da je smanjilo peroralnu biorasploživost midazolama za do 24%. U drugom kliničkom ispitivanju pokazalo se da erlotinib ne utječe na farmakokinetiku istovremeno primijenjenog CYP3A4/2C8 supstrata paklitaksela. Stoga nije vjerojatan značajan utjecaj na klirens ostalih CYP3A4 supstrata.

Inhibicija glukuronidacije može dovesti do interakcije s lijekovima koji su supstrati UGT1A1 i koji se uklanjaju isključivo tim putem. U bolesnika s niskim razinama ekspresije UGT1A1 ili genetičkim glukuronidacijskim bolestima (npr. Gilbertova bolest) može doći do povećane koncentracije bilirubina u serumu, pa je potreban oprez pri liječenju.

Erlotinib se metabolizira u jetri pomoću jetrenih citokroma, u ljudi prije svega CYP3A4 te nešto manje CYP1A2. Klirensu erlotiniba potencijalno pridonosi i metabolizam izvan jetre, CYP3A4 u crijevima, CYP1A1 u plućima i CYP1B1 u tumorskom tkivu. Potencijalne interakcije mogu se pojaviti s aktivnim supstancama koje se metaboliziraju tim enzimima ili su pak njihovi inhibitori ili induktori.

Jaki inhibitori CYP3A4 aktivnosti smanjuju metabolizam erlotiniba i povećavaju koncentraciju erlotiniba u plazmi. U kliničkom ispitivanju pokazalo se da istovremena primjena erlotiniba s ketokonazolom (200 mg peroralno, dvaput dnevno, tijekom 5 dana), jakim CYP3A4 inhibitorom, dovodi do povećanja izlaganju erlotinibu (86% od AUC-a i 69% od C_{max}). Stoga je potreban oprez prilikom kombiniranja erlotiniba s jakim CYP3A4 inhibitorom, npr. lijekom protiv gljivica (ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom), inhibitorima proteaze, eritromicinom ili klaritromicinom. Po potrebi se doza erlotiniba može smanjiti, osobito ako se primijeti toksičnost.

Jaki induktori CYP3A4 aktivnosti povećavaju metabolizam erlotiniba i znatno smanjuju koncentraciju erlotiniba u plazmi. U kliničkim ispitivanjima pokazalo se da istovremena primjena erlotiniba i rifampicina (600 mg peroralno, jednom dnevno, tijekom 7 dana), jakog CYP3A4 induktora, dovodi do 69%-tnog smanjenja medijana AUC-a erlotiniba. Istovremeno uzimanje rifampicina s jednom dozom erlotiniba od 450 mg rezultiralo je prosječnom raspoloživosti erlotiniba (AUC) od 57,5% raspoloživosti nakon jedne doze erlotiniba od 150 mg bez rifampicina. Stoga se istovremena primjena erlotiniba s induktorima CYP3A4 treba izbjegavati. U bolesnika kojima je potrebno istovremeno liječenje erlotinibom i snažnim induktorom CYP3A4 poput rifampicina, valja razmisliti o povećanju doze na 300 mg pri čemu je potrebno paziti na sigurnosti bolesnika (uključujući bubrežnu i jetrenu funkciju te elektrolite u serumu). Ako se pokaže da bolesnik dobro podnosi tu kombinaciju u razdoblju duljem od 2 tjedna, može se razmisliti o daljnjem povećanju doze na 450 mg uz daljnje pažljivo praćenje sigurnosti bolesnika. Smanjena raspoloživost može se pojaviti kod primjene erlotiniba s ostalim induktorima, npr. fenitoinom, karbamazepinom, barbituratima ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*). Potreban je oprez kada se te djelatne tvari kombiniraju s erlotinibom. Potrebno je uzeti u obzir alternativna liječenja bez jake CYP3A4 indukcijske aktivnosti.

Erlotinib i kumarinski antikoagulansi

U bolesnika koji su primali erlotinib prijavljene su interakcije s kumarinskim antikoagulansima uključujući varfarin, koje su dovele do porasta INR-a (engl. International Normalized Ratio) i krvarenja koja su u pojedinim slučajevima imala smrtni ishod. Bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse je potrebno redovito pratiti i kontrolirati bilo kakve promjene u protrombinskom vremenu ili INR-u.

Erlotinib i statini

Kombinacija erlotiniba i statina može povećati rizik od razvoja statinima uzrokovane miopatije, uključujući rabdomiolizu, što je rijetko opaženo.

Erlotinib i pušači

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u pušača i nepušača, ukazuju da pušenje značajno smanjuje AUC_{inf} , C_{max} i koncentracije u plazmi mjereno 24 sata nakon primjene erlotiniba (2,8 puta, 1,5 puta odnosno 9 puta). Stoga bolesnicima koji puše treba savjetovati da prestanu pušiti što je ranije moguće prije početka terapije erlotinibom jer u protivnom može doći do smanjenja koncentracije erlotiniba u plazmi. Prema podacima iz ispitivanja CURRENTS, nije bilo dokaza da je korist liječenja u aktivnih pušača veća kod primjene više doze erlotiniba (300 mg) nego kod primjene preporučene doze od 150 mg. Podaci o sigurnosti za doze od 300 mg i 150 mg bili su usporedivi; međutim, u bolesnika koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brojčano povećanje incidencije osipa, intersticijske bolesti pluća i proljeva (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

Erlotinib i inhibitori P-glikoproteina

Erlotinib je supstrat P-glikoproteina (Pgp), prijenosnika aktivnih tvari. Istovremena primjena Pgp inhibitora, npr. ciklosporina i verapamila, može dovesti do promjene raspodjele i/ili uklanjanja erlotiniba. Posljedice takve interakcije za npr. toksična oštećenja SŽS još uvijek nisu utvrđene. U takvim slučajevima potreban je oprez.

Erlotinib i lijekovi koji mijenjaju pH vrijednost

Erlotinib karakterizira smanjena topljivost pri pH iznad 5. Lijekovi koji mijenjaju pH vrijednost u gornjem dijelu probavnog trakta mogu promijeniti topljivost erlotiniba pa tako i njegovu

bioraspoloživost. Istovremenom primjenom erlotiniba i omeprazola, inhibitora protonske pumpe, došlo je do smanjenja raspoloživosti erlotiniba [AUC] za 46% i vršne koncentracije [C_{max}] za 61%. Nije bilo promjena vrijednosti T_{max} ni poluvijeka. Istovremena primjena erlotiniba s 300 mg ranitidina, antagonista H₂ receptora, smanjuje izloženost erlotinibu [AUC] za 33% i vršne koncentracije [C_{max}] za 54%. Povećavanje doze erlotiniba pri istovremenoj primjeni s takvim lijekovima vjerojatno neće nadoknaditi gubitak izloženosti lijeku. Međutim, kada se erlotinib primjenjuje načinom naizmjenično 2 sata prije ili 10 sati nakon primjene ranitidina dva puta dnevno, izloženost erlotiniba se smanjuje samo za [AUC] 15% i vršne koncentracije [C_{max}] za 17%. Nije ispitan učinak antacida na apsorpciju erlotiniba, ali može doći do poremećaja apsorpcije, što dovodi do nižih razina lijeka u plazmi. Treba izbjegavati kombinaciju erlotiniba i inhibitora protonske pumpe. Ako je primjena antacida nužna tijekom terapije erlotinibom, treba ih uzimati barem 4 sata prije odnosno 2 sata nakon dnevne doze lijeka Erlotinib Alpha-Medical. Ukoliko se razmatra upotreba ranitidina, primjena lijekova mora se rasporediti tj. erlotinib se mora uzimati najmanje 2 sata prije ili 10 sati nakon primjene ranitidina.

Erlotinib i gemcitabin

U ispitivanju faze Ib nisu ustanovljeni značajni učinci gemcitabina na farmakokinetiku erlotiniba ni erlotiniba na farmakokinetiku gemcitabina.

Erlotinib i karboplatin/paklitaksel

Erlotinib povećava koncentraciju platine. U kliničkom je ispitivanju istovremeno uzimanje erlotiniba uz karboplatin i paklitaksel prouzročilo povećanje ukupnog AUC₀₋₄₈ platine od 10,6%. Iako je statistički značajna, ta se razlika ne smatra klinički bitnom. U kliničkoj praksi mogu postojati drugi pridruženi čimbenici koji uzrokuju povećanu izloženost karboplatinu, poput narušene funkcije bubrega. Nisu uočeni značajni učinci karboplatina ili paklitaksela na farmakokinetiku erlotiniba.

Erlotinib i kapecitabin

Kapecitabin može povećati koncentracije erlotiniba. Kada je erlotinib davan u kombinaciji s kapecitabinom, došlo je do statistički značajnog povećanja AUCa erlotiniba i granično značajnog povećanja vrijednosti C_{max} u usporedbi s vrijednostima uočenima u drugom ispitivanju u kojem je erlotinib davan sam. Nisu uočeni značajni učinci erlotiniba na farmakokinetiku kapecitabina.

Erlotinib i inhibitori proteasoma

Zbog njihovog mehanizma djelovanja može se očekivati utjecaj inhibitora proteasoma, uključujući bortezomib, na učinak EGFR inhibitora, uključujući erlotinib. Taj utjecaj podupiru ograničeni klinički podaci i pretklinička ispitivanja koji ukazuju na razgradnju EGFR djelovanjem proteasoma.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni erlotiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala znakove teratogenosti ili abnormalnosti pri porodu. Međutim, štetan učinak na trudnoću ne može biti isključen obzirom da su ispitivanja na štakorima i kunićima pokazala povećanu embrio/fetalnu smrtnost. (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Žene u reproduktivnoj dobi

Ženama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću za vrijeme primjene lijeka Erlotinib Alpha-Medical. Za vrijeme liječenja moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju, kao i najmanje 2 tjedna nakon završetka terapije. Liječenje trudnica smije se nastaviti samo ako je potencijalna korist za majku veća od rizika za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se erlotinib u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja koja bi ocijenila utjecaj erlotiniba na proizvodnju mlijeka ili njegovu prisutnost u majčinu mlijeku. Budući da potencijalna opasnost za dojenče nije poznata, majke je potrebno savjetovati da ne doje za vrijeme

primjene lijeka Erlotinib Alpha-Medical i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala znakove smanjenja plodnosti. Međutim, štetan učinak na plodnost ne može biti isključen obzirom da su ispitivanja na životinjama pokazala učinak na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima, ali se erlotinib ne povezuje sa smanjenjem mentalnih sposobnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena sigurnosti erlotiniba temelji se na podacima prikupljenima u više od 1500 bolesnika liječenih najmanje jednom dozom erlotiniba od 150 mg u monoterapiji te više od 300 bolesnika koji su primali erlotinib u dozi od 100 ili 150 mg u kombinaciji s gemcitabinom.

Rak pluća nemalih stanica (primjena erlotiniba kao monoterapije)

Prva linija liječenja bolesnika s mutacijama EGFR-a

U ispitivanju ML20650 - otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze III provedenom u 154 bolesnika, sigurnost erlotiniba u prvoj liniji liječenja bolesnika s NSCLC-om i aktivirajućim mutacijama EGFR-a ocijenjena je u 75 bolesnika.

Najčešće nuspojave lijeka primijećene u bolesnika liječenih erlotinibom u ispitivanju ML20650 bile su osip i proljev, koji su većinom bili stupnja težine 1/2 i mogli su se zbrinuti bez medicinske intervencije. Cjelovite informacije o stupnju težine i incidenciji osipa i proljeva u svim kliničkim ispitivanjima dostupne su u dijelu „Opis odabranih nuspojava“, u nastavku.

Terapija održavanja

U druga dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja faze III – BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO) erlotinib se primjenjivao kao terapija održavanja nakon prve linije kemoterapije. Ta su ispitivanja provedena u ukupno 1532 bolesnika s uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim NSCLC-om nakon prve linije standardne kemoterapije utemeljene na platini.

Najčešće nuspojave primijećene u bolesnika liječenih erlotinibom u ispitivanjima BO18192 i BO25460 bile su osip i proljev.

Druga i daljnje linije liječenja

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (BR.21; erlotinib primjenjen kao druga linija terapije), najčešće prijavljivane nuspojave su bile osip i proljev. Većinom su bile stupnja težine 1/2 i mogle su se zbrinuti bez medicinske intervencije. Medijan vremena do pojave osipa iznosio je 8 dana, a medijan vremena do pojave proljeva 12 dana.

Rak gušterače (primjena erlotiniba u kombinaciji s gemcitabinom)

Najčešće nuspojave u pivotalnom ispitivanju PA.3 u bolesnika s rakom gušterače koji su primali erlotinib 100 mg u kombinaciji s gemcitabinom bile su umor, osip i proljev. Medijan vremena do pojave osipa i proljeva iznosio je 10 odnosno 15 dana.

Tablični sažetak nuspojava

Incidencija nuspojava lijeka prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene erlotiniba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom sažeto je prikazana u Tablici

1.

Nuspojave lijeka navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Pripadajuće kategorije učestalosti za svaku nuspojavu temelje se na sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Sažeti prikaz nuspojave lijeka iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet prema kategoriji učestalosti:

Infekcije i infestacije	
<i>vrlo često</i>	infekcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	
<i>vrlo često</i>	anoreksija, smanjenje tjelesne težine
Psihijatrijski poremećaji	
<i>vrlo često</i>	depresija
Poremećaji živčanog sustava	
<i>vrlo često</i>	neuropatija, glavobolja
Poremećaji oka	
<i>vrlo često</i>	<i>keratoconjunctivitis sicca</i>
<i>često</i>	keratitis, konjunktivitis
<i>manje često</i>	promjene na trepavicama*
<i>vrlo rijetko</i>	perforacije rožnice, ulceracije rožnice, uveitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
<i>vrlo često</i>	dispneja, kašalj
<i>često</i>	epistaksa
<i>manje često</i>	intersticijska bolest pluća*
Poremećaji probavnog sustava	
<i>vrlo često</i>	proljevo*, mučnina, povraćanje, stomatitis, bol u abdomenu, dispepsija, flatulencija
<i>često</i>	gastrointestinalno krvarenje*
<i>manje često</i>	gastrointestinalne perforacije*
<i>rijetko</i>	intestinalna pneumatoza
Poremećaji jetre i žuči	
<i>vrlo često</i>	odstupanja u nalazima testova funkcije jetre*
<i>rijetko</i>	zatajenje jetre*, hepatitis
<i>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</i>	akutni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>vrlo često</i>	osip*, pruritus
<i>često</i>	alopecija, suha koža, paronihija, folikulitis, akne/akneiformni dermatitis, kožne fisure
<i>manje često</i>	hirzutizam, promjene na obrvama, lomljivi i labavi nokti, blage kožne reakcije poput hiperpigmentacije
<i>rijetko</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
<i>vrlo rijetko</i>	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
<i>često</i>	bubrežna insuficijencija
<i>manje često</i>	nefritis, proteinurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
<i>vrlo često</i>	umor, pireksija, tresavica

*Za dodatne informacije vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku

Opis odabranih nuspojava

Osip

Osip uključuje akneiformni dermatitis. Osip se u pravilu manifestira kao blagi ili umjereni eritematozni i papulopustularni osip, koji se može pojaviti ili pogoršati na područjima izloženima suncu. Bolesnicima koji su izloženi suncu preporučuje se koristiti zaštitnu odjeću i/ili sredstvo za zaštitu od sunca (npr. mineralnu kremu).

Proljev

Proljev može uzrokovati dehidraciju, hipokalijemiju i zatajenje bubrega. Uključuje i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2: Sažeti prikaz incidencije i stupnja težine osipa i proljeva u pojedinačnim kliničkim ispitivanjima

Ispitivanje	Indikacija	Osip (%)					Proljev (%)				
		Stupanj			Poduzeta mjera		Stupanj			Poduzeta mjera	
		Svi	3	4	Pre. ¹	Pril. ²	Svi	3	4	Pre. ¹	Pril. 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	rak gušterače	-	5		1	2	-	5		1	2

¹ prekid liječenja

² prilagodba doze

Infekcija

Mogu se javiti teške infekcije s neutropenijom ili bez nje, uključujući pneumoniju, sepsu i celulitis.

Promjene na trepavicama

Promjene uključuju nepravilan rast trepavica prema oku, pojačan rast i zadebljanje trepavica.

Intersticijska bolest pluća (IBP)

IBP uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom u bolesnika koji su primali erlotinib za liječenje NSCLC-a ili drugih uznapredovalih solidnih tumora (vidjeti dio 4.4). Veća incidencija uočena je među bolesnicima u Japanu (vidjeti dio 4.4)

Gastrointestinalno krvarenje

Gastrointestinalno krvarenje uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4). U kliničkim su ispitivanjima neki slučajevi bili povezani s istovremenom primjenom varfarina, a neki s istovremenom primjenom NSAIL-a (vidjeti dio 4.5). Gastrointestinalne perforacije također uključuju slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Odstupanja u nalazima testova funkcije jetre

Odstupanja uključuju povišene razine alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] i bilirubina. Događaji su uglavnom bili blage do umjerene težine, prolazni ili povezani s metastazama u jetri.

Zatajenje jetre

Uključuje i slučajeve sa smrtnim ishodom. Čimbenici rizika mogu uključivati prethodno postojeću bolest jetre ili istovremenu primjenu hepatotoksičnih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

Uključuje i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Pojedinačna peroralna doza do 1000 mg erlotiniba u zdravih osoba i do 1600 mg u bolesnika s rakom dobro se podnosi. Zdrave osobe loše su podnijele ponovljenu dvostruku dnevnu dozu od 200 mg, i to nakon samo nekoliko dana doziranja. Na temelju podataka iz tih ispitivanja, uzimanjem doza većih od preporučenih može doći do teških nuspojava, poput proljeva, osipa i moguće povećane aktivnosti jetrenih aminotransferaza.

Zbrinjavanje

Ako se posumnja na predoziranje, potrebno je obustaviti primjenu erlotiniba i započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi; inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01EB02.

Mehanizam djelovanja

Erlotinib je inhibitor tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta/humanog receptora za epidermalni faktor rasta tipa 1 (EGFR poznat i kao HER1). Erlotinib snažno inhibira unutarstaničnu fosforilaciju EGFR-a. EGFR je izražen na površini normalnih stanica i stanica raka. U nekliničkim modelima inhibicija EGFR fosfotirozina dovodi do zastoja u rastu stanica i/ili smrti stanica.

EGFR mutacije mogu dovesti do konstitutivne aktivacije antiapoptotskih i proliferativnih signalnih putova. Snažno blokirajuće djelovanje erlotiniba na EGFR-om posredovanu signalizaciju u tumorima pozitivnim na EGFR mutaciju pripisuje se snažnom vezanju erlotiniba na mjesto vezanja ATP-a u mutiranoj domeni EGFR kinaze. Budući da je blokirana nizvodna signalizacija, zaustavlja se proliferacija stanica i inducira smrt stanice intrinzičkim apoptotskim putem. Na mišjim modelima s pojačanom ekspresijom ovih aktivirajućih mutacija EGFR, zamijećena je regresija tumora.

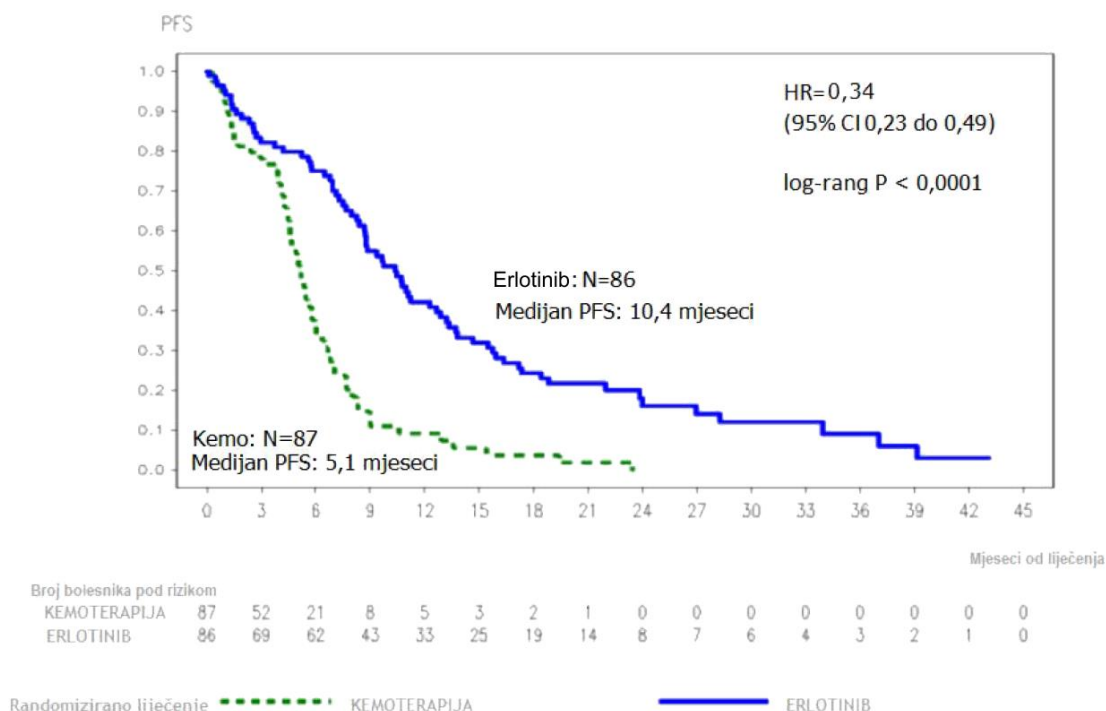
Klinička djelotvornost

- Prva linija liječenja raka pluća nemalih stanica (NSCLC-a) u bolesnika s aktivirajućim mutacijama EGFR (erlotinib primijenjen kao monoterapija)

Djelotvornost erlotiniba u prvoj liniji liječenja bolesnika s EGFR aktivirajućim mutacijama u NSCLC-u potvrđena je u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III (ML20650, EURTAC). Ovo je ispitivanje provedeno u bijelaca s metastatskim ili lokalno uznapredovalim NSCLC-om (stadija IIIB i IV) koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom ili bilo kakvim sistemskim antitumorskim liječenjem za svoju uznapredovalu bolest, a koji su imali mutacije u domeni tirozin kinaze EGFR-a (delecija eksona 19 ili mutacija na eksonu 21). Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 da primaju ili erlotinib u dozi od 150 mg na dan, ili 4 ciklusa dvostruke kemoterapije na bazi platine.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača. Rezultati djelotvornosti su sažeto prikazani u Tablici 3.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u ispitivanju ML20650 (EURTAC) (zaključni datum prikupljanja podataka travanj 2012.)



Tablica 3: Rezultati djelotvornosti erlotiniba naspram kemoterapiji u ispitivanju ML20650 (EURTAC)

		erlotinib	Kemo- terapija	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost
Unaprijed planirana međuanaliza (sa 35% podataka za OS) (n=153)		n=77	n=76		
	Primarna mjera ishoda: Preživljenje bez progresije bolesti (PFS, medijan u mjesecima)*	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Prema procjeni ispitivača**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Nezavisna procjena**				
Podaci do: Kolovoz 2010	Najbolja ukupna stopa odgovora (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Ukupno preživljenje (OS) (mjeseci)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Eksplorativna analiza (sa 40% podataka za OS) (n=173)		n=86	n=87		
	PFS (medijan u mjesecima), prema procjeni ispitivača	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Najbolja ukupna stopa odgovora (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
Podaci do: siječanj 2011	OS (mjeseci)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Ažurirana analiza (sa 62% podataka za OS) (n=173)		n=86	n=87		
	PFS (medijan u mjesecima)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
Podaci do:	OS*** (mjeseci)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

		erlotinib	Kemo- terapija	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost
travanj 2012					

CR=potpun odgovor; PR=djelomičan odgovor

* zamijećeno je 58%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti

** Ukupna stopa suglasnosti u ocjeni između ispitivača i nezavisnoga povjerenstva bila je 70%

*** Visok postotak bolesnika (82%) iz skupine na kemoterapiji prešao je u nastavku liječenja na inhibitor EGFR tirozin kinaze i svi su oni, izuzev 2 bolesnika, nastavili liječenje erlotinibom.

Terapija održavanja u raku pluća nemalih stanica nakon prve linije kemoterapije (erlotinib primijenjen kao monoterapija)

Djelotvornost i sigurnost erlotiniba u terapiji održavanja nakon prve linije kemoterapije raka pluća nemalih stanica ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (BO18192, SATURN). To je ispitivanje provedeno na 889 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica kod kojih, nakon 4 ciklusa kombinacijske kemoterapije na bazi platine, nije došlo do progresije bolesti. Slučajnim odabirom u omjeru 1:1 bolesnici su primali erlotinib od 150 mg ili placebo, peroralno, jednom dnevno do progresije bolesti. Primarna mjera ishoda ispitivanja uključivala je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u svih bolesnika.

Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su dobro uravnotežene u obje terapijske skupine. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s ECOG statusom > 1, značajnim jetrenim ili bubrežnim bolestima.

U ovom je ispitivanju ukupna populacija ostvarila korist s obzirom na PFS kao primarnu mjeru ishoda (HR = 0,71, p < 0,0001) i OS kao sekundarnu mjeru ishoda (HR = 0,81, p = 0,0088). Međutim, najveća je korist opažena je u unaprijed definiranoj eksploracijskoj analizi provedenoj u bolesnika s aktivirajućim mutacijama EGFR-a (n =49), koja je pokazala znatnu korist u smislu PFS-a (HR=0,10, 95% CI: 0,04 - 0,25; p< 0,0001) i omjera hazarda (HR) za ukupno preživljenje od 0,83 (95% CI: 0,34 - 2,02). Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika iz podskupine pozitivne na mutaciju EGFR-a koji su primali placebo primilo je i drugu ili daljnju liniju liječenja inhibitorima tirozin kinaze EGFR-a.

Ispitivanje BO25460 (IUNO) provedeno je u 643 bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om u čijim tumorima se nije nalazila EGFR aktivirajuća mutacija (delecija eksona 19 ili mutacija L858R na eksonu 21) i kod kojih nije došlo do napredovanja bolesti nakon četiri ciklusa kemoterapije na bazi platine.

Cilj ispitivanja bio je usporediti ukupno preživljenje (OS) kod primjene erlotiniba u prvoj liniji terapije održavanja i kod liječenja erlotinibom u trenutku napredovanja bolesti. Ispitivanje nije ostvarilo svoj primarni cilj. OS uz primjenu erlotiniba u prvoj liniji terapije održavanja nije bio superioran primjeni erlotiniba u drugoj liniji liječenja u bolesnika u čijim tumorima se nije nalazila EGFR aktivirajuća mutacija (HR=1,02, 95% CI 0,85 do 1,22, p=0,82). Sekundarna mjera ishoda (PFS) nije pokazala razliku između skupine erlotiniba i placeba tijekom faze održavanja (HR=0,94, 95% CI 0,80 do 1,11; p=0,48).

Temeljem podataka iz ispitivanja BO25460 (IUNO), ne preporuča se primjena erlotiniba kao prve linije terapije održavanja u bolesnika koji nemaju EGFR aktivirajuću mutaciju.

Liječenje NSCLC nakon neuspjeha primjene barem jednog kemoterapijskog protokola (erlotinib primijenjen kao monoterapija)

Djelotvornost i sigurnost primjene erlotiniba u drugoj i trećoj liniji liječenja pokazana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (BR.21), provedenom u 731 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica nakon neuspjeha primjene barem jednog kemoterapijskog protokola. Slučajnim odabirom u omjeru 2:1 bolesnici su primali erlotinib od 150 mg ili placebo peroralno jednom dnevno. Mjere ishoda ispitivanja uključivale su ukupno preživljenje, preživljenje bez pogoršanja bolesti (PFS), stopu odgovora, trajanje odgovora,

vrijeme do pogoršanja simptoma vezanih uz rak pluća (kašalj, zaduha i bol) te sigurnost liječenja. Primarni je ishod bio preživljenje.

Demografske karakteristike bile su dobro uravnotežene između dvije skupine. Približno dvije trećine bolesnika činili su muškarci, otprilike jedna trećina imala je početni ECOG funkcionalni status 2 (engl. Eastern Cooperative Oncology Group), a 9% bolesnika imalo je početni ECOG status 3. Devedest i tri posto odnosno 92% svih bolesnika u skupini koja je primala erlotinib odnosno skupini koja je primala placebo, već je bilo primilo terapijski protokol s platinom, a 36% odnosno 37% svih bolesnika prethodno je bilo liječeno taksanima.

Prilagođeni omjer rizika (HR) smrti u skupini koja je primala erlotinib u odnosu na placebo skupinu bio je 0,73 (95% CI, 0,60 do 0,87) ($p = 0,001$). Postotak bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci bio je 31,2% u skupini koja je primala erlotinib i 21,5% u placebo skupini. Medijan ukupnog preživljenja u skupini koja je primala erlotinib bio je 6,7 mjeseci (95% CI, 5,5 do 7,8 mjeseci), u usporedbi s 4,7 mjeseci u placebo skupini (95% CI, 4,1 do 6,3 mjeseca).

Učinak na ukupno preživljenje istražen je u različitim podskupinama bolesnika. Učinak erlotiniba na ukupno preživljenje bio je sličan u bolesnika s početnim ECOG statusom 2-3 (HR = 0,77; 95% CI 0,6-1,0) ili od 0 do 1 (HR = 0,73; 95% CI 0,6-0,9), muških (HR = 0,76; 95% CI 0,6-0,9) ili ženskih bolesnika (HR = 0,80; 95% CI 0,6-1,1), bolesnika mlađih od 65 godina (HR = 0,75; 95% CI 0,6-0,9) ili starijih bolesnika (HR = 0,79; 95% CI 0,6-1,0), bolesnika koji su već bili primili jedan terapijski protokol (HR = 0,76; 95% CI 0,6-1,0) ili više terapijskih protokola (HR = 0,75; 95% CI 0,6-1,0), bijelaca (HR = 0,79; 95% CI 0,6-1,0) ili azijata (HR = 0,61; 95% CI 0,4-1,0), bolesnika s adenokarcinomom (HR = 0,71; 95% CI 0,6-0,9) ili karcinomom skvamoznih stanica (HR = 0,67; 95% CI 0,5-0,9), ali ne i u bolesnika s drugim histološkim tipom (HR 1,04; 95% CI 0,7-1,5), onih u bolesti stadija IV pri postavljanju dijagnoze (HR = 0,92; 95% CI 0,7-1,2) ili stadijem bolesti < IV pri dijagnozi (HR = 0,65; 95% CI 0,5-0,8). Bolesnici koji nikada nisu pušili imali su veću korist od erlotiniba (preživljenje HR = 0,42; 95% CI 0,28-0,64) u usporedbi s onima koji puše ili su pušili (HR = 0,87; 95% CI 0,71-1,05).

U 45% bolesnika s poznatim statusom ekspresije EGFR, omjer rizika bio je 0,68 (95% CI 0,49-0,94) za bolesnike s EGFR pozitivnim tumorima i 0,93 (95% CI 0,63-1,36) za bolesnike s EGFR negativnim tumorima (definirano na temelju imunohistokemije pomoću EGFR pharmDx i definirano EGFR negativno kao manje od 10% bojanja stanica tumora). U preostalim 55% bolesnika s nepoznatim EGFR statusom ekspresije, omjer rizika bio je 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Medijan PFS bio je 9,7 tjedana u skupini koja je primala erlotinib (95% CI, 8,4 do 12,4 tjedana) u usporedbi s 8,0 tjedana u skupini koja je primala placebo (95% CI, 7,9 do 8,1 tjedan).

Objektivna stopa odgovora prema RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) u skupini koja je primala erlotinib bila je 8,9% (95% CI, 6,4 do 12,0).

U prvih 330 bolesnika procjenu stope odgovora provelo je neovisno centralno povjerenstvo (stopa odgovora od 6,2%), dok je u preostalim 401 bolesnika stopu odgovora ocijenio ispitivač (stopa odgovora od 11,2%).

Medijan trajanja odgovora iznosio je 34,3 tjedna, krećući se u rasponu od 9,7 do 57,6+ tjedana. Udio bolesnika u kojih je došlo do potpunog odgovora, djelomičnog odgovora ili stabilizacije bolesti u skupinama koje su primale erlotinib iznosio je 44,0%, a u skupinama koje su primale placebo 27,5% ($p = 0,004$).

Prednost u preživljenju s erlotinibom primijećena je također i u bolesnika koji nisu imali objektivni odgovor tumora (prema RECIST). To je potvrđeno omjerom rizika smrti od 0,82 (95% CI, 0,68 do 0,99) među bolesnicima čiji je najbolji odgovor bio stabilna bolest ili progresivna bolest.

Primjena erlotiniba rezultirala je poboljšanjem simptoma značajno produljujući vrijeme do pogoršanja kašlja, zaduhe i boli, u odnosu na placebo.

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju faze III (MO22162, CURRENTS), u kojem su se uspoređivale dvije doze erlotiniba (300 mg naspram 150 mg) u bolesnika pušača (srednja vrijednost 38 kutija-godina) s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om u drugoj liniji liječenja nakon neuspješne kemoterapije, doza erlotiniba od 300 mg nije ostvarila dodatne korisne učinke na PFS u odnosu na preporučenu dozu (7,00 naspram 6,86 tjedana).

Sve sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su u skladu s primarnom mjerom ishoda te nije opažena razlika za OS između bolesnika liječenih erlotinibom u dozi od 300 mg na dan i onih koji su primali dozu od 150 mg na dan (HR: 1,03; 95% CI: 0,80 - 1,32). Podaci o sigurnosti za doze od 300 mg i 150 mg bili su usporedivi; međutim, u bolesnika koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je bročano povećanje incidencije osipa, intersticijske bolesti pluća i proljeva. Prema podacima iz ispitivanja CURRENTS, nije bilo dokaza da je korist liječenja u aktivnih pušača veća kod primjene više doze erlotiniba (300 mg) nego kod primjene preporučene doze od 150 mg.

Bolesnici u ovom ispitivanju nisu odabirani na temelju statusa mutacije EGFR-a. Vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2.

Rak gušterače (primjena erlotiniba u kombinaciji s gemcitabinom u ispitivanju PA.3)

Djelotvornost i sigurnost primjene erlotiniba u kombinaciji s gemcitabinom u prvoj liniji liječenja ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s lokalno uznapredovalim, neoperabilnim ili metastatskim rakom gušterače. Bolesnici su randomizirani da primaju erlotinib ili placebo jedanput dnevno kontinuiranim rasporedom, zajedno s i.v. gemcitabinom (1000 mg/m², ciklus 1 – dani 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 tijekom osmotjednog ciklusa, ciklus 2 i sljedeći ciklusi – dani 1, 8 i 15 tijekom četverotjednog ciklusa [podatke o odobrenoj dozi i rasporedu za rak gušterače potražite u Sažetku opisa svojstava za gemcitabin]). Erlotinib ili placebo uzimani su peroralno, jedanput dnevno, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje (OS).

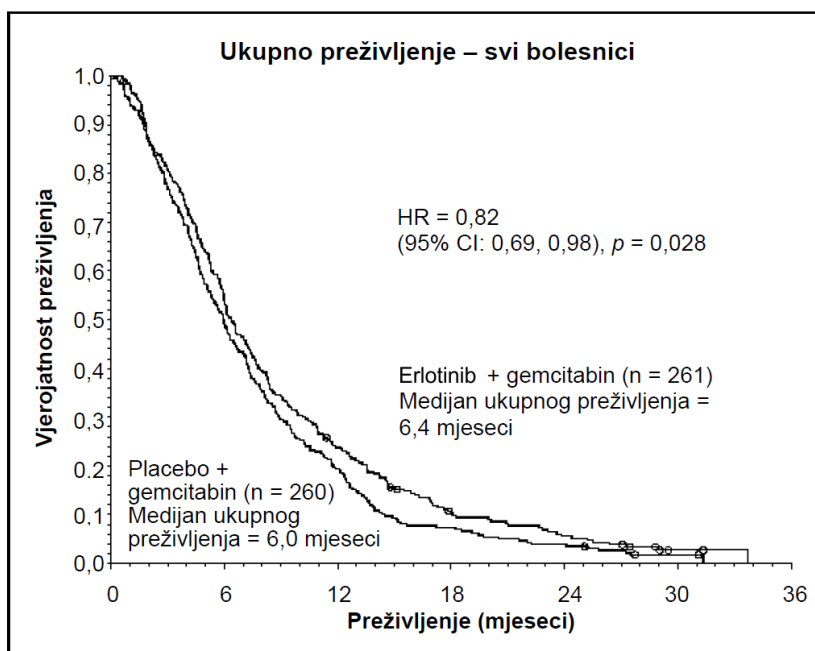
Demografske karakteristike i karakteristike bolesti kod bolesnika na početku ispitivanja bile su slične u obje liječene skupine, u skupini koja je primala erlotinib 100 mg i gemcitabin ili u skupini koja je primala placebo i gemcitabin, izuzev neznatno većeg udjela žena u erlotinib/gemcitabin skupini naspram placebo/gemcitabin skupine:

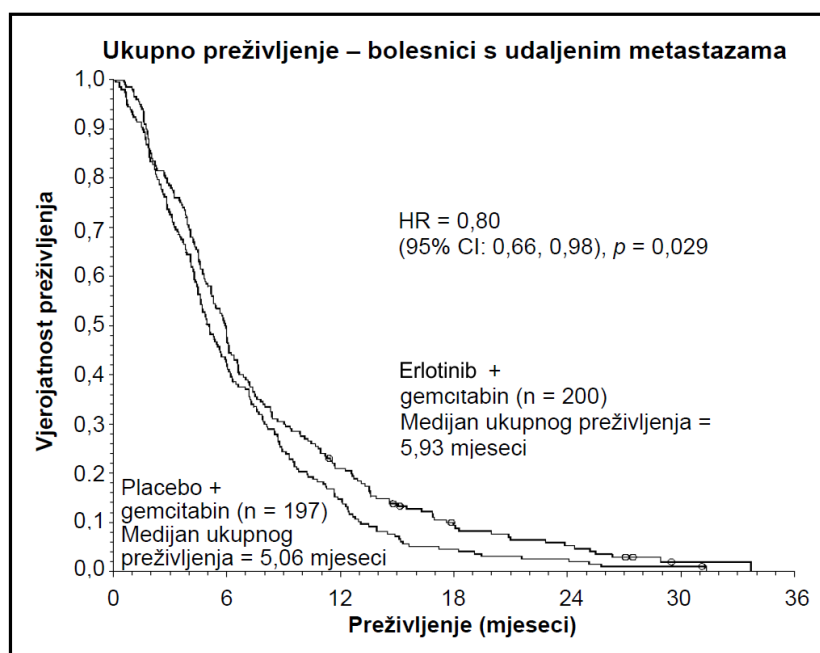
Na početku ispitivanja	Erlotinib	Placebo
Žene	51%	44%
Početni ECOG funkcionalni status (PS) = 0	31%	32%
Početni ECOG funkcionalni status (PS) = 1	51%	51%
Početni ECOG funkcionalni status (PS) = 2	17%	17%
Metastatska bolest na početku ispitivanja	77%	76%

Preživljenje je procijenjeno na populaciji predviđenoj za liječenje (intent-to-treat) na temelju podataka preživljenja prikupljenih tijekom praćenja. Rezultati su prikazani u sljedećoj tablici (rezultati za grupu bolesnika s metastatskom i lokalno uznapredovalom bolešću izvedeni su iz eksploratorne analize podgrupa).

Ishod	Erlotinib (mjeseci)	Placebo (mjeseci)	Δ (mjeseci)	CI za Δ	HR	CI za HR	P-vrijednost
Ukupna populacija							
Medijan ukupnog preživljenja	6,4	6,0	0,41	-0,54 - 1,64	0,82	0,69 - 0,98	0,028
Srednja	8,8	7,6	1,16	-0,05 - 2,34			

vrijednost ukupnog preživljenja							
Populacija s metastatskom bolešću							
Medijan ukupnog preživljenja	5,9	5,1	0,87	-0,26 - 1,56	0,80	0,66 - 0,98	0,029
Srednja vrijednost ukupnog preživljenja	8,1	6,7	1,43	0,17 - 2,66			
Populacija s lokalno uznapredovalom bolešću							
Medijan ukupnog preživljenja	8,5	8,2	0,36	-2,43 - 2,96	0,93	0,65 - 1,35	0,713
Srednja vrijednost ukupnog preživljenja	10,7	10,5	0,19	-2,43 - 2,69			





Post hoc analiza pokazala je da su bolesnici s povoljnim kliničkim statusom na početku ispitivanja (slab intenzitet boli, dobra kvaliteta života i dobrim funkcionalnim stanjem) imali više koristi od erlotiniba. Korist uglavnom proizlazi iz prisutnosti slabog intenziteta boli.

Post hoc analiza također je pokazala da su bolesnici koji su primali erlotinib i u kojih se pojavio osip imali dulje ukupno preživljenje u usporedbi s bolesnicima u kojih se nije razvio osip (medijan ukupnog preživljenja 7,2 mjeseca naspram 5 mjeseci, HR:0,61).

U 90% bolesnika koji su primali erlotinib osip se razvio u prva 44 dana. Medijan vremena do pojave osipa iznosio je 10 dana.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja erlotiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama rak pluća nemalih stanica i rak gušterače (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene vršna razina erlotiniba u plazmi postiže se nakon otprilike četiri sata. Ispitivanjem provedenim u zdravih dobrovoljaca dobivena je procjena apsolutne biodostupnosti od 59%. Izloženost nakon peroralne primjene može se povećati uzimanjem hrane.

Distribucija

Erlotinib ima prosječan volumen raspodjele od 232 l i raspodjeljuje se u tumorsko tkivo ljudi. U ispitivanju provedenom u 4 bolesnika (3 s rakom pluća nemalih stanica i jedan s rakom grkljana) koji su peroralno primali 150 mg erlotiniba, uzorci tumora uzeti kirurškom ekscizijom devetog dana liječenja pokazali su prosječnu tumorsku koncentraciju erlotiniba od 1185 ng/g tkiva. To je odgovaralo ukupnom prosjeku od 63% (u rasponu od 5 do 161%) opaženih vršnih koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Primarni aktivni metaboliti u tumoru bili su prisutni u koncentracijama od oko 160 ng/g tkiva, što je odgovaralo ukupnom prosjeku od 113% (u rasponu od 88 do 130%) opaženih vršnih koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Vezivanje na proteine plazme iznosi približno 95%. Erlotinib se veže za serumski albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein (AAG).

Biotransformacija

Erlotinib se metabolizira u jetri pomoću jetrenih citokroma, u ljudi prije svega CYP3A4 te nešto manje

CYP1A2. Klirensu erlotiniba potencijalno pridonosi i metabolizam izvan jetre, putem CYP3A4 u crijevu, CYP1A1 u plućima i CYP1B1 u tumorskom tkivu.

Prepoznata su tri glavna metabolička puta: 1) O-demetilacija jednog ili oba postranična lanca, nakon kojeg nastupa oksidacija karboksilnih kiselina, 2) oksidacija acetilenskog dijela, nakon koje slijedi hidroliza aril karboksilne kiseline i 3) aromatska hidroksilacija fenil-acetilenskog dijela. Osnovni metaboliti erlotiniba OSI-420 i OSI-413 dobiveni O-demetilacijom bilo kojeg postraničnog lanca imaju potenciju usporedivu s erlotinibom u nekliničkim analizama *in vitro* i tumorskim modelima *in vivo*. Oni su prisutni u plazmi u razinama koje su <10% razine erlotiniba i pokazuju sličnu farmakokinetiku kao erlotinib.

Eliminacija

Erlotinib se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem fecesa (>90%), dok se manji dio peroralne doze uklanja putem bubrega (otprilike 9%).

Manje od 2% peroralno primijenjene doze izlučuje se kao osnovna supstanca.

Farmakokinetička populacijska analiza u 591 bolesnika koji su primali samo erlotinib pokazuje prosječan prividni klirens od 4,47 l/sat s medijanom poluvijeka od 36,2 sata. Prema tome, vrijeme dostizanja koncentracije stanja dinamičke ravnoteže u plazmi očekuje se u roku od 7 do 8 dana.

Farmakokinetička svojstva u posebnim populacijskim skupinama

Na temelju farmakokinetičke populacijske analize nije primijećen klinički značajan odnos između predviđenog prividnog klirensa i dobi bolesnika, tjelesne težine, spola i etničke pripadnosti. Faktori od strane bolesnika koji su korelirali s farmakokinetikom erlotiniba bili su ukupni bilirubin u serumu, razina kiselog glikoproteina alfa-1 (AAG) i pušenje. Povećane koncentracije ukupnog bilirubina i AAG u serumu povezane su sa smanjenim klirensom erlotiniba. Klinička važnost ovih razlika nije jasna. Međutim, pušači su imali povećanu brzinu klirensa erlotiniba. Ovo je potvrđeno u farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca nepušača i pušača cigareta koji su primili jednokratnu dozu od 150 mg erlotiniba. Geometrijska sredina C_{max} iznosila je 1056 ng/ml u nepušača i 689 ng/ml u pušača, uz srednji omjer vrijednosti u pušača prema nepušačima od 65,2% (95% CI: 44,3; 95,9; $p=0,031$). Geometrijska sredina AUC_{0-inf} iznosila je 18726 ng•h/ml u nepušača i 6718 ng•h/ml u pušača, uz srednji omjer od 35,9% (95% CI: 23,7 do 54,3; $p<0,0001$). Geometrijska sredina C_{24h} iznosila je 288 ng/ml u nepušača i 34,8 ng/ml u pušača uz srednji omjer od 12,1% (95% CI: 4,82; 30,2; $p=0,0001$).

U pivotalnom ispitivanju faze III raka pluća nemalih stanica pušači su ostvarili najnižu koncentraciju erlotiniba u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od 0,65 µg/ml (n=16) što je približno bilo dva puta manje od bolesnika koji su bivši pušači ili koji nikad nisu pušili (1,28 µg/ml, n=108). Ovaj učinak praćen je 24%-tnim povećanjem prividnog klirensa erlotiniba u plazmi. U ispitivanju faze I povećavanja doze u bolesnika pušača s rakom pluća nemalih stanica, farmakokinetička analiza u stanju dinamičke ravnoteže pokazala je proporcionalno povećanje u izloženosti erlotinibu kada je doza erlotiniba povećana sa 150 mg do maksimalno podnošljive doze od 300 mg. Najniža koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 300 mg u ovoj studiji u bolesnika pušača bila je 1,22 µg/ml (n=17). Vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1.

Na temelju rezultata farmakokinetičkih ispitivanja bolesnicima koji puše potrebno je savjetovati da prestanu pušiti za vrijeme liječenja erlotinibom jer u protivnom može doći do smanjenja koncentracije lijeka u plazmi.

Na temelju farmakokinetičke populacijske analize, čini se da je prisutnost opioida povećala izloženost za oko 11%.

Provedena je druga populacijska farmakokinetička analiza koja je objedinila podatke o erlotinibu prikupljene od 204 bolesnika s rakom gušterače koji su primali erlotinib i gemcitabin. Ta je analiza pokazala da su kovarijante koje utječu na klirens erlotiniba u bolesnika s rakom gušterače veoma slične onima već viđenima u ranijoj analizi farmakokinetike monoterapije. Nisu otkriveni novi učinci

kovarijanti. Istovremeno davanje gemcitabina nije imalo utjecaja na klirens erlotiniba u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje posebne studije u pedijatrijskih bolesnika.

Starija populacija

Nema posebnih ispitivanja u starijih bolesnika.

Oštećenje jetre

Erlotinib se najvećim dijelom eliminira putem jetre. U bolesnika sa solidnim tumorima i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks 7 – 9) geometrijska sredina AUC_{0-t} erlotiniba iznosila je 27 000 ng•h/ml, a C_{max} 805 ng/ml u usporedbi s 29 300 ng•h/ml odnosno 1090 ng/ml u bolesnika s odgovarajućom funkcijom jetre, uključujući bolesnike s primarnim rakom jetre ili metastazama u jetri. Iako je C_{max} statistički znatno niži u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, ta se razlika ne smatra klinički značajnom. Nema dostupnih podataka o utjecaju teškog poremećaja funkcije jetre na farmakokinetiku erlotiniba. U farmakokinetičkoj populacijskoj analizi povišenje koncentracije ukupnog bilirubina u serumu bilo je povezano sa sporijim klirensom erlotiniba.

Oštećenje bubrega

Erlotinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u većim količinama putem bubrega, budući da se manje od 9% pojedinačne doze izlučuje u urinu. U farmakokinetičkoj populacijskoj analizi nije uočena klinički značajna povezanost između klirensa erlotiniba i klirensa kreatinina, ali nisu dostupni podaci za bolesnike s klirensom kreatinina <15 ml/min.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci dugotrajnog uzimanja lijeka opaženi na najmanje jednoj životinjskoj vrsti ili u ispitivanju uključivali su promjene na rožnici (atrofija, ulceracija), koži (degeneracija i upala folikula, crvenilo i alopecija), jajnicima (atrofija), jetri (nekroza jetre), bubrezima (bubrežna papilarna nekroza i tubularna dilatacija) te probavnom traktu (odgođeno pražnjenje želuca i proljev). Parametri eritrocita smanjili su se, dok su leukociti, uglavnom neutrofili, bili povećani. Kao posljedica liječenja došlo je i do povećanja ALT, AST te bilirubina. Ti su učinci opaženi pri izloženostima znatno nižima od klinički relevantnih izloženosti.

Erlotinib bi, na temelju djelovanja, mogao biti teratogen. Podaci iz reproduktivnih toksikoloških ispitivanja na štakorima i zečevima u dozama blizu maksimalno podnošljive doze i/ili doza toksičnih za majku pokazali su reproduktivnu (embriotoksičnost u štakora, embrioresorpciju i fetotoksičnost u zečeva) i razvojnu (sporiji rast štenaca i preživljenje štakora) toksičnost, ali nisu se pokazali teratogenima niti su utjecali na plodnost. Ti su učinci opaženi pri klinički relevantnim izloženostima.

Rezultat konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti erlotiniba bio je negativan. Dvogodišnja ispitivanja karcinogenosti erlotiniba provedena na štakorima i miševima čije su izloženosti prelazile terapijske izloženosti kod ljudi (do 2 puta odnosno 10 puta više, temeljeno na C_{max} i/ili AUC) dala su negativan rezultat.

U štakora je nakon UV zračenja primijećena blaga fototoksična reakcija na koži.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalinična (E460)

Natrijev škroboglikolat, vrsta A

Magnezijev stearat (E470 b)

Ovojnica tablete:

Poli(vinilni alkohol) (E1203)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1

Natrijev hidrogenkarbonat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC//Al blisteri.

30 filmom obloženih tableta, u blisteru, u kutiji

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.

Dragutina Golika 36

HR-10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-272495134

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.10.2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 03.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. svibnja 2024.