

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170228/29/30
Разрешение №	
BG/MA/MP	65769-71, 14-06-2024
Особено №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ерлотиниб Актавис 25 mg филмирани таблетки
Erlotinib Actavis 25 mg film-coated tablets

Ерлотиниб Актавис 100 mg филмирани таблетки
Erlotinib Actavis 100 mg film-coated tablets

Ерлотиниб Актавис 150 mg филмирани таблетки
Erlotinib Actavis 150 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ерлотиниб Актавис 25 mg - една филмирана таблетка съдържа 25 mg ерлотиниб (erlotinib), като ерлотиниб хидрохлорид (erlotinib hydrochloride).

Ерлотиниб Актавис 100 mg - една филмирана таблетка съдържа 100 mg ерлотиниб (erlotinib), като ерлотиниб хидрохлорид (erlotinib hydrochloride).

Ерлотиниб Актавис 150 mg - една филмирана таблетка съдържа 150 mg ерлотиниб (erlotinib), като ерлотиниб хидрохлорид (erlotinib hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 25 mg съдържа 20,9 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка от 100 mg съдържа 83,8 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка от 150 mg съдържа 125,7 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ерлотиниб Актавис 25 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 6 mm, гравирани с A105 от едната страна.

Ерлотиниб Актавис 100 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 10 mm, гравирани с A116 от едната страна.

Ерлотиниб Актавис 150 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 11 mm, гравирани с A127 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДККБД):

Ерлотиниб Актавис е показан като терапия от първа линия на пациенти с локално-авансирал или метастазирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДККБД) с EGFR активизиращи мутации.



Ерлотиниб Актавис е показан също и за преминаване на поддържащо лечение при пациенти с локално напреднал или метастазирал НДККБД с EGFR активиращи мутации и стабилно заболяване след химиотерапия от първа линия.

Ерлотиниб Актавис е показан също и за лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал НДККБД след неуспех на поне една схема на химиотерапевтично лечение преди това. При пациенти с тумори без EGFR активиращи мутации Ерлотиниб Актавис е показан, когато други възможности за лечение се считат за неподходящи.

Когато се предписва Ерлотиниб Актавис, трябва да се вземат предвид факторите, свързани с удължената преживяемост.

Не е установена полза по отношение на преживяемостта или други клинично значими ефекти на лечението при пациенти с тумор, който е имунохистохимично (ИХХ) отрицателен за рецептори на епидермалния растежен фактор (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (вж. точка 5.1).

Рак на панкреаса:

Ерлотиниб Актавис в комбинация с гемцитабин е показан за лечението на пациенти с метастазирал рак на панкреаса.

Когато се предписва Ерлотиниб Актавис, трябва да се имат предвид факторите, свързани с удължената преживяемост (вж. точки 4.2 и 5.1).

Не се доказва предимство по отношение на преживяемостта при пациенти с локално авансирало заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Ерлотиниб Актавис трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в приложението на противоракова терапия.

Пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб

Трябва да се извърши изследване за EGFR мутация в съответствие с одобрените показания (вж. точка 4.1).

Препоръчителната дневна доза на Ерлотиниб Актавис е 150 mg, приета най-малко един час преди или два часа след хранене.

Пациенти с рак на панкреаса

Препоръчителната дневна доза Ерлотиниб Актавис е 100 mg, приемана най-малко един час преди или два часа след хранене, в комбинация с гемцитабин (за показанието рак на панкреаса вижте кратката характеристика на гемцитабин). При пациенти, които не развият обрив през първите 4-8 седмици на терапията, по-нататъшното лечение с Ерлотиниб Актавис трябва да се преоцени (вж. точка 5.1).

Когато е необходимо коригиране на дозата, дозата трябва да се понижава постепенно на стъпки по 50 mg (вж. точка 4.4).

Ерлотиниб Актавис е наличен в дозови форми от 25 mg, 100 mg и 150 mg.

Едновременното приложение на субстрати на CYP3A4 и модулатори може да наложи адаптиране на дозата (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Ерлотиниб се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна екскреция. Въпреки че експозицията на ерлотиниб е подобна при пациенти с умерено увредена чернодробна функция (степен 7-9 по Child-Pugh) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, когато Ерлотиниб Актавис се прилага при пациенти с чернодробно увреждане се изисква повишено



внимание. При поява на тежки нежелани реакции трябва да се обмисли понижаване на дозата или прекратяване на лечението с Ерлотиниб Актавис. Безопасността и ефикасността на ерлотиниб не са проучени при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (AST/SGOT и ALT/SGPT > 5 x ULN). Употребата на Ерлотиниб Актавис при пациенти с тежка чернодробна дисфункция не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на ерлотиниб не са проучени при пациенти с бъбречно увреждане (концентрация на серумния креатинин >1,5 пъти над горната граница на нормата). Въз основа на фармакокинетичните данни при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане изглежда не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Употребата на Ерлотиниб Актавис при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ерлотиниб при одобрените показания не са установени при пациенти под 18-годишна възраст. Употребата на Ерлотиниб Актавис при педиатрични пациенти не се препоръчва.

Пушачи

Доказано е, че тютюнопушенето намалява експозицията на ерлотиниб с 50-60%. Максималната поносима доза на ерлотиниб при пациенти с НДККБД, които понастоящем са пушачи е 300 mg. При пациенти, които продължават да пушат цигари дозата от 300 mg не показва по-добра ефикасност при втора линия на лечение след неуспешна химиотерапия в сравнение с препоръчителната доза от 150 mg. Данните за безопасност са сравними между дозите от 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб. Настоящите пушачи трябва да бъдат посъветвани да спрат да пушат (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ерлотиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на статуса на EGFR мутации

Когато се обмисля употребата на ерлотиниб за лечение от първа линия или поддържащо лечение при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДККБД, е важно статусът на EGFR мутации на пациента да е определен.

Съгласно местната медицинска практика трябва да се проведе валидиран, доказателствен, надежден и чувствителен тест с предварително определен праг на положителност и доказана полза при определянето на статуса на EGFR мутации, използващ туморна ДНК, получена от тъканна проба или свободно циркулираща ДНК (circulating free DNA, cfDNA), получена от кръвна (плазмена) проба. Ако се използва тест, основан на плазмена cfDNA и резултатът за активиращи мутации е отрицателен, когато е възможно трябва да се направи тъканен тест поради възможността за фалшиво отрицателни резултати при плазмения тест.

Пушачи

Пушачите трябва да бъдат посъветвани да спрат да пушат, тъй като плазмените концентрации на ерлотиниб при пушачи са по-ниски в сравнение с непушачите. Има вероятност степента на намаление да е клинично значима (вж. точки 4.2, 4.5, 5.1 и 5.2).

Интерстициална белодробна болест

При пациенти, които приемат ерлотиниб за лечение на недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДККБД), рак на панкреаса или други напреднали солидни тумори се съобщава за нечести случаи на събития от типа на интерстициална белодробна болест (ИББ). Включително с



фатален изход. При основното проучване BR.21 на НДККБД честотата на ИББ (0,8%) е същата както в групите с плацебо, така и с ерлотиниб. При мета-анализ на рандомизирани контролирани клинични изпитвания на НДККБД (с изключение на проучвания фаза I и проучвания с едно рамо фаза II, поради липса на контролни групи), честотата на събитията от типа на ИББ е 0,9% при ерлотиниб в сравнение с 0,4% при пациентите в контролните рамена. При проучването за рак на панкреаса в комбинация с гемцитабин, честотата на събития от типа на ИББ е 2,5% в групата с ерлотиниб плюс гемцитабин в сравнение с 0,4% в групата, лекувана с плацебо плюс гемцитабин. Съобщените диагнози при пациенти със съмнение или с наличие на събития от типа на ИББ включват пневмонит, радиационен пневмонит, хиперсензитивен пневмонит, интерстициална пневмония, интерстициална белодробна болест, облитериращ бронхиолит, белодробна фиброза, остър респираторен дистрес синдром (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), алвеолит и белодробна инфилтрация. Симптомите се проявяват от няколко дни до няколко месеца след началото на лечението с ерлотиниб. Замъгляващите или утежняващите фактори, като едновременно или предшестваща химиотерапия, предшестващо лъчелечение, предшестващо паренхиматозно белодробно заболяване, метастатично белодробно заболяване или белодробни инфекции са чести. По-висока честота на ИББ (приблизително 5% при честота на смъртност от 1,5%) се наблюдава при пациенти с японски произход.

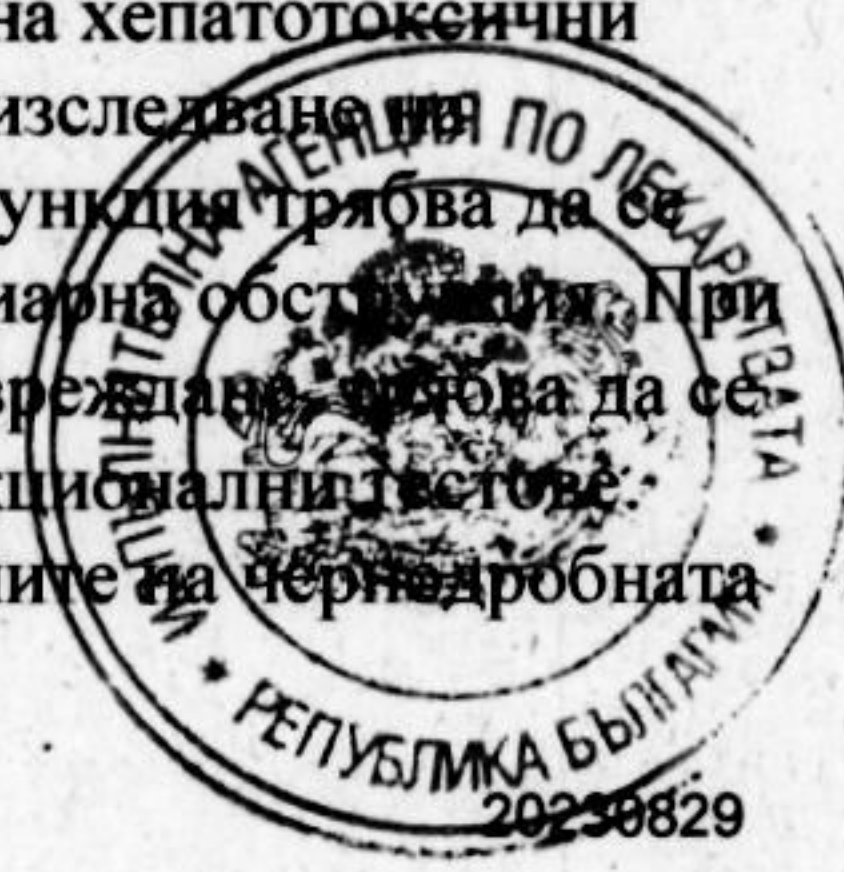
При пациенти, които получават остра поява на нови и/или прогресиращи необясними белодробни симптоми, като диспнея, кашлица и фебрилитет, лечението с Ерлотиниб Актавис трябва да се преустанови до изясняване на диагнозата. Пациентите, лекувани едновременно с ерлотиниб и гемцитабин, трябва да се наблюдават внимателно за евентуалното развитие на токсичност от типа на ИББ. Ако се диагностицира ИББ, лечението с Ерлотиниб Актавис трябва да се прекрати и ако е необходимо да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Диария, дехидратация, електролитен дисбаланс и бъбречна недостатъчност

Диария (включително много редки случаи с фатален изход) се наблюдава при приблизително 50% от пациентите, лекувани с ерлотиниб. Умерената или тежка диария трябва да се лекува, напр. с лоперамид. В някои случаи може да се наложи понижаване на дозата. По време на клиничните изпитвания дозите са понижавани постепенно на стъпки по 50 mg. Постепенното понижаване на дозата с по 25 mg не е изследвано. В случаите на тежка или персистираща диария, гадене, анорексия или повръщане, свързани с дехидратация, лечението с ерлотиниб трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки за лечение на дехидратацията (вж. точка 4.8). Съществуват редки съобщения за хипокалиемия и бъбречна недостатъчност (включително и с фатален изход). Някои от случаите се развиват вторично на тежката дехидратация, дължаща се на диария, повръщане и/или анорексия, докато при други може да се сбърка поради едновременно приложение на химиотерапия. При по-тежки или персистиращи случаи на диария или случаи, които предизвикват дехидратация, особено при групи пациенти с утежняващи рискови фактори (особено съпътстваща химиотерапия и други лекарства, симптоми или заболявания, или други предразполагащи фактори, включително напреднала възраст), лечението с Ерлотиниб Актавис трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за интензивно интравенозно рехидратиране на пациентите. Освен това, при пациенти, при които съществува риск от дехидратация трябва да се проследяват бъбречната функция и серумните електролити, включително нивата на калий.

Хепатотоксичност

Съобщава се за сериозни случаи на лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (ЛИЧУ), включително хепатит, остър хепатит и чернодробна недостатъчност (включително и с фатален изход) по време на употребата на ерлотиниб. Рисковите фактори може да включват предшестващо чернодробно заболяване или едновременно приложение на хепатотоксични лекарства. По време на лечение с ерлотиниб се препоръчва периодично изследване на чернодробната функция. Честотата на проследяване на чернодробната функция трябва да се повиши при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане или билиарна обструкция. При пациенти, които съобщават за симптоми, показателни за чернодробно увреждане, трябва да се извърши незабавна клинична оценка и да се проведат чернодробни функционални тестове. Приложението на Ерлотиниб Актавис трябва да се прекъсне, ако промените на чернодробната



функция са тежки (вж. точка 4.8). Ерлотиниб Актавис не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

Стомашно-чревни перфорации

Пациентите, които приемат ерлотиниб, са изложени на повишен риск от развитие на стомашно-чревни перфорации, които се наблюдават нечесто (включително някои случаи с фатален изход). Пациентите, които едновременно получават антиангиогенни средства, кортикостероиди, НСПВС и/или химиотерапия на основата на таксани, или които имат предишна анамнеза за пептична язва или дивертикулит са изложени на повишен риск. Прилагането на ерлотиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които получат стомашно-чревна перфорация (вж. точка 4.8).

Булозни и ексфолиативни кожни нарушения

Съобщавани са булозни, протичащи с образуване на мехури и ексфолиативни кожни заболявания, включително много редки случаи, предполагащи синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, които в някои случаи са били фатални (вж. точка 4.8). Лечението с Ерлотиниб Актавис трябва да се прекрати или преустанови, ако пациентът развие тежко булозно, протичащо с образуване на мехури или ексфолиативно заболяване. Пациентите с булозни и ексфолиативни кожни нарушения трябва да се изследват за кожна инфекция и да се лекуват според местните ръководства за лечение.

Нарушения на очите

Пациенти с признаци и симптоми, предполагащи кератит като остро или влошаващо се: възпаление на окото, сълзене, фоточувствителност, замъглено зрение, очна болка и/или зачервяване на окото своевременно трябва да бъдат насочени към специалист офталмолог. Ако се потвърди диагнозата улцерозен кератит, лечението с Ерлотиниб Актавис трябва да се прекъсне или преустанови. Ако се диагностицира кератит, ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се обмислят. Ерлотиниб Актавис трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за кератит, улцерозен кератит или тежка форма на сухота в очите. Използването на контактни лещи също е рисков фактор за възникване на кератит и улцерации. При употребата на ерлотиниб се съобщават много редки случаи на перфорация или улцерация на роговицата (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Мощните индуктори на CYP3A4 могат да намалят ефикасността на ерлотиниб, а мощните инхибитори на CYP3A4 могат да предизвикат повишена токсичност. Едновременното лечение с този тип лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Други форми на взаимодействия

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при pH над 5. Лекарствените продукти, които променят pH на горните отдели на стомашно-чревния тракт, като инхибиторите на протонната помпа, H₂ антагонистите и антиацидите, може да променят разтворимостта на ерлотиниб, а оттам и бионаличността му. Малко е вероятно повишаването на дозата на ерлотиниб при едновременно приложение с такива продукти да компенсира намаляването на експозицията. Комбинирането на ерлотиниб с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва. Ефектите при едновременното приложение на ерлотиниб с H₂ антагонисти и антиациди не са известни, но има вероятност за намалена бионаличност. Ето защо, едновременното приложение на тези комбинации трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако по време на лечението с Ерлотиниб Актавис употребата на антиациди се счита за необходима, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или 2 часа след дневната доза Ерлотиниб Актавис.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ерлотиниб и други субстрати на CYP

Ерлотиниб е мощен инхибитор на CYP1A1 и умерен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C8, както и мощен инхибитор на глюкуронидирането с помощта на UGT1A1 *in vitro*.

Физиологичното значение на мощното инхибиране на CYP1A1 не е известно поради много ограничената експресия на CYP1A1 в човешките тъкани.

Когато ерлотиниб се прилага едновременно с ципрофлоксацин (умерен инхибитор на CYP1A2) експозицията на ерлотиниб [AUC] се увеличава значително с 39%, като не се открива статистически значима промяна в C_{max}. Аналогично, експозицията на активния метаболит се увеличава с около 60% и 48%, съответно за AUC и C_{max}. Клиничното значение на това увеличение не е установено. Необходимо е повишено внимание, когато ципрофлоксацин или мощни инхибитори на CYP1A2 (напр. флувоксамин) се комбинират с ерлотиниб. При проява на нежелани реакции, свързани с ерлотиниб, дозата на ерлотиниб може да се понижи.

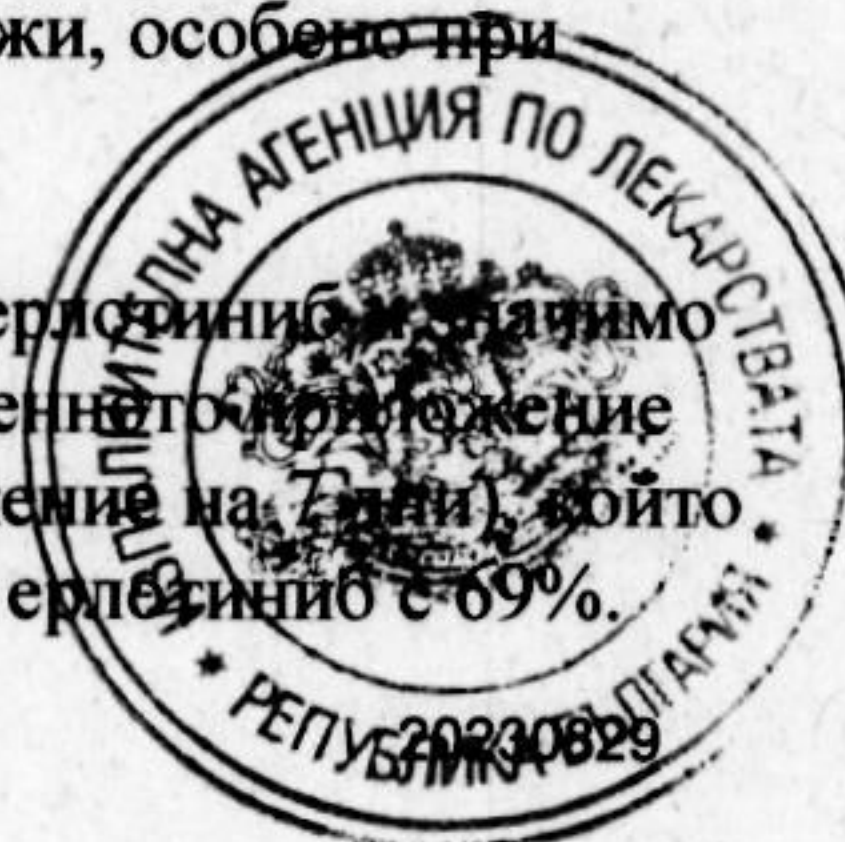
Предшестващо лечение или едновременно приложение на ерлотиниб не променя клирънса на прототипните субстрати на CYP3A4 (мидазолам и еритромицин), но изглежда намалява пероралната бионаличност на мидазолам до 24%. В друго клинично проучване е установено, че ерлотиниб не оказва влияние върху фармакокинетиката на едновременно приложения субстрат на CYP3A4/2C8 паклитаксел. Поради това, значими взаимодействия, които повлияват клирънса на други субстрати на CYP3A4, са малко вероятни.

Инхибирането на глюкуронидирането може да доведе до взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT1A1 и които се елиминират изключително по този път. Пациенти с ниско ниво на експресия на UGT1A1 или с генетични нарушения на глюкуронидирането (напр. болест на Gilbert) е възможно да имат повишени серумни концентрации на билирубин и трябва да се лекуват с повишено внимание.

Ерлотиниб се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми при хора, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и CYP1B1 в туморната тъкан също е възможно да допринесе за метаболитния клирънс на ерлотиниб. Може да възникнат потенциални взаимодействия с активни вещества, които се метаболизират от тези ензими, или са техни инхибитори или индуктори.

Мощните инхибитори на активността на CYP3A4 намаляват метаболизма на ерлотиниб и увеличават плазмените му концентрации. В едно клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб с кетоконазол (200 mg перорално, два пъти дневно в продължение на 5 дни), който е мощен инхибитор на CYP3A4 е довело до увеличаване на експозицията на ерлотиниб (86% на AUC и 69% на C_{max}). Поради това се изисква повишено внимание, когато ерлотиниб се комбинира с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. с азолови антимиотици (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол), протеазни инхибитори, еритромицин или кларитромицин. Ако е необходимо, дозата на ерлотиниб трябва да се понижи, особено при поява на токсичност.

Мощните индуктори на активността на CYP3A4 засилват метаболизма на ерлотиниб и намаляват плазмените му концентрации. В клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб и рифампицин (600 mg перорално, веднъж дневно в продължение на 7 дни), който е мощен индуктор на CYP3A4 води до намаление на медианата на AUC на ерлотиниб с 69%.



Едновременното приложение на рифампицин с еднократна доза от 450 mg ерлотиниб води до средна експозиция на ерлотиниб (AUC), която е 57,5% от тази, получена след приложение на еднократна доза от 150 mg ерлотиниб без лечение с рифампицин. Поради това, едновременното приложение на ерлотиниб с индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. При пациенти, при които се налага едновременно лечение с ерлотиниб и мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин, трябва да се обмисли увеличение на дозата до 300 mg, като внимателно се проследява тяхната безопасност (включително бъбречната и чернодробната функция и серумните електролити) и ако лечението се понася добре в продължение на повече от 2 седмици, може да се помисли за допълнително увеличаване до 450 mg при внимателно проследяване на безопасността. Намалена експозиция може да се наблюдава и с други индуктори, напр. фенитоин, карбамазепин, барбитурати или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Изисква се повишено внимание при комбинирането на тези активни вещества с ерлотиниб. Когато е възможно, трябва да се прилага алтернативно лечение без мощна индуцираща активност по отношение на CYP3A4.

Ерлотиниб и антикоагуланти, производни на кумарина

При пациенти лекувани с ерлотиниб има съобщения за взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина, включително варфарин, водещо до повишение на Международното нормализирано съотношение (International Normalized Ratio, INR) и събития с кървене, които в някои случаи са били фатални. Пациентите, приемащи антикоагуланти, производни на кумарина, трябва да се проследяват редовно за всякакви промени в протромбиновото време или INR.

Ерлотиниб и статини

Комбинацията на ерлотиниб със статин може да увеличи възможността от възникване на миопатия, индуцирана от статина, включително рабдомиолиза, което се наблюдава рядко.

Ерлотиниб и пушачи

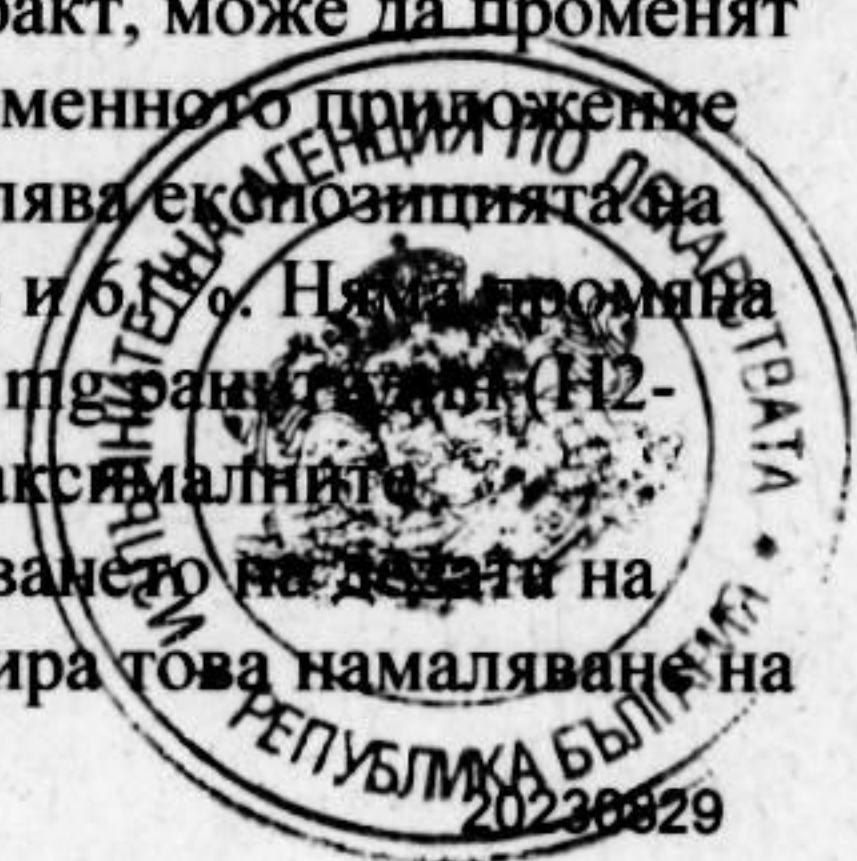
Резултатите от проучване за фармакокинетичните взаимодействия показват значимо намаление от 2,8 - 1,5- и 9 пъти съответно на AUC_{inf} , C_{max} и плазмената концентрация след 24 часа, след приложение на Ерлотиниб Актавис при пушачи, в сравнение с непушачите. Поради това, пациентите, които продължават да пушат, трябва да бъдат насърчавани да преустановят пушенето във възможно най-кратки срокове преди началото на лечението с ерлотиниб, тъй като в противен случай плазмените концентрации на ерлотиниб намаляват. Въз основа на данните от проучване CURRENTS при активни пушачи не са установени доказателства за някаква полза от по-висока доза ерлотиниб 300 mg в сравнение с препоръчителната доза 150 mg. Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

Ерлотиниб и инхибитори на Р-гликопротеина

Ерлотиниб е субстрат за транспортера на активни вещества Р-гликопротеин. Едновременното приложение на инхибитори на Pgp, напр. циклоспорин и верапамил, може да доведе до промени в разпределението и/или променено елиминиране на ерлотиниб. Последствията на това взаимодействие напр. за токсичността на ЦНС не са установени. В такива ситуации се изисква повишено внимание.

Ерлотиниб и лекарствени продукти, които променят pH

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при pH над 5. Лекарствените продукти, които променят pH на горните отдели на стомашно-чревния тракт, може да променят разтворимостта на ерлотиниб, а оттам и неговата бионаличност. Едновременното приложение на ерлотиниб с омепразол, инхибитор на протонната помпа (ИПП), намалява експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималната концентрация [C_{max}] съответно с 46% и 61%. Няма промяна в T_{max} или полуживота. Едновременното приложение на ерлотиниб с 300 mg ранитидин (H₂-рецепторен антагонист) намалява експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималните концентрации [C_{max}] съответно с 33% и 54%. Малко е вероятно повишаването на дозата на ерлотиниб при едновременно приложение с такива продукти да компенсира това намаляване на



експозицията. Въпреки това, когато ерлотиниб се прилага разпределен във времето, 2 часа преди или 10 часа след 150 mg ранитидин два пъти дневно, експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималните концентрации [C_{max}] съответно се намаляват само с 15% и 17%. Ефектът на антиацидите върху абсорбцията на ерлотиниб не е изследван, но абсорбцията може да е нарушена, което може да доведе до по-ниски плазмени концентрации. Накратко, комбинирането на ерлотиниб с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва. Ако по време на лечението с ерлотиниб употребата на антиациди се счита за необходима, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или 2 часа след дневната доза на ерлотиниб. Ако се обмисля употреба на ранитидин, той трябва да се разпредели във времето, т.е. ерлотиниб трябва да се приема най-малко 2 часа преди или 10 часа след приема на ранитидин.

Ерлотиниб и гемцитабин

В едно проучване фаза Ib не са отбелязани значими ефекти на гемцитабин върху фармакокинетиката на ерлотиниб, нито значими ефекти на ерлотиниб върху фармакокинетиката на гемцитабин.

Ерлотиниб и карбоплатин/паклитаксел

Ерлотиниб повишава концентрациите на платината. В едно клинично проучване едновременната употреба на ерлотиниб с карбоплатин и паклитаксел води до повишаване на общата AUC₀₋₄₈ на платината с 10,6%. Въпреки статистическата значимост, не се счита, че големината на тази разлика е от клинично значение. В клиничната практика може да има други съпътстващи фактори, като бъбречно увреждане, водещи до повишена експозиция на карбоплатин. Няма значими ефекти на карбоплатин или паклитаксел върху фармакокинетиката на ерлотиниб.

Ерлотиниб и капецитабин

Капецитабин може да повиши концентрациите на ерлотиниб. Когато ерлотиниб се прилага в комбинация с капецитабин, е наблюдавано статистически значимо повишение на AUC на ерлотиниб и гранично увеличение на C_{max} в сравнение със стойностите, наблюдавани при друго проучване, където ерлотиниб е прилаган самостоятелно. Няма значими ефекти на ерлотиниб върху фармакокинетиката на капецитабин.

Ерлотиниб и протеазомни инхибитори

Поради механизма им на действие, може да се очаква, че протеазомните инхибитори, включително бортезомиб, повлияват ефекта на инхибиторите на EGFR, включително ерлотиниб. Това влияние се подкрепя от ограничени клинични данни и предклинични изследвания, показващи разграждане на EGFR от протеазомите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

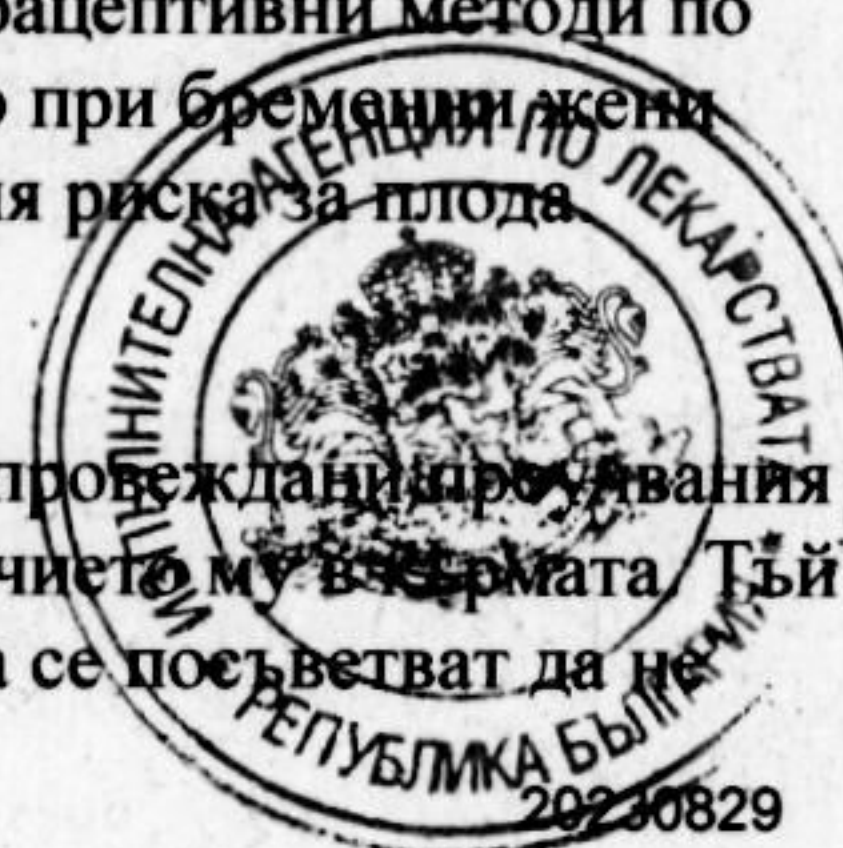
Няма достатъчно данни за употребата на ерлотиниб при бременни жени. Проучванията при животни не показват данни за тератогенност или отклонения при раждането. Не може обаче да се изключи нежелан ефект върху бременността, тъй като при проучванията върху плъхове и зайци се наблюдава повишена ембрио/фетална смъртност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват забременяване, докато се лекуват с Ерлотиниб Актавис. Трябва да се използват подходящи контрацептивни методи по време на лечението и поне 2 седмици след завършването му. Лечението при бременни жени трябва да продължи само ако потенциалната полза за майката надхвърля риска за плода.

Кърмене

Не е известно дали ерлотиниб се екскретира с кърмата при хора. Не са провеждани проучвания за оценка на въздействието на ерлотиниб върху лактацията или за наличието му в кърмата. Тъй като потенциалната вреда за кърмачето е неизвестна, майките трябва да се посъветват да не кърмат.



кърмят, докато приемат Ерлотиниб Актавис и в продължение на най-малко 2 седмици след последната доза.

Фертилитет

Проучвания върху животни не показват данни за увреждане на фертилитета. Не може обаче да се изключи нежелан ефект върху фертилитета, тъй като в проучванията върху животни са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини; приложението на ерлотиниб обаче не се свързва с увреждане на психическите способности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Оценката на безопасността на ерлотиниб се основава на данни от над 1 500 пациенти, лекувани с най-малко една доза ерлотиниб 150 mg като монотерапия и повече от 300 пациенти, които са приемали 100 mg или 150 mg ерлотиниб в комбинация с гемцитабин.

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (приложение на ерлотиниб като монотерапия)

Първа линия на лечение на пациенти с EGFR мутации

В открито, рандомизирано проучване фаза III, ML 20650, проведено при 154 пациенти, безопасността на ерлотиниб като терапия от първа линия на пациенти с NSCLC с EGFR активиращи мутации, е оценена при 75 пациенти.

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани при пациентите, лекувани с ерлотиниб в проучването ML 20650 са обрив и диария, повечето са били степен 1/2 по тежест и са лекувани без интервенция. Пълна информация за степента и честотата на обрива и диарията от всички клинични изпитвания е представена в раздел „Описание на избрани нежелани реакции“.

Поддържащо лечение

При две други двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания фаза III BO18192 (SATURN) и BO25460 (IUNO), ерлотиниб е прилаган като поддържащо лечение след химиотерапия като първа линия. Тези проучвания са проведени при общо 1 532 пациенти с напреднал, рецидивиращ или метастазирал НДККБД след стандартна химиотерапия на базата на платина като първа линия.

Най-честите НЛР, наблюдавани при пациентите, лекувани с ерлотиниб в проучвания BO18192 и BO25460, са обрив и диария.

Втора и следващи линии на лечение

В едно рандомизирано двойно-сляпо проучване (BR.21; ерлотиниб е прилаган като терапия от втора линия, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са обрив и диария. Повечето са с тежест от степен 1/2 и са отзвучали без допълнителна намеса. Медианата на времето до началото на обрив е 8 дни, а медианата на времето до началото на диария е 12 дни.



Рак на панкреаса (приложение на ерлотиниб едновременно с гемцитабин)

Най-честите нежелани лекарствени реакции в основното проучване РА.3 при пациенти с рак на панкреаса, получавали 100 mg ерлотиниб плюс гемцитабин са умора, обрив и диария. Медианата на времето до началото на обрив и диария е съответно 10 и 15 дни.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от клиничните изпитвания и в постмаркетингови условия, съобщени при приложение на ерлотиниб самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в таблица 1. Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органния клас по MedDRA. Съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Обобщение на НЛР от клинични изпитвания и в постмаркетингови условия, по честота:

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	анорексия, намалено тегло
Психични нарушения	
Много чести	депресия
Нарушения на нервната система	
Много чести	невропатия, главоболие
Нарушения на очите	
Много чести	сух кератоконюнктивит
Чести	кератит, конюнктивит
Нечести	промени в миглите*
Много редки	перфорации на роговицата, язви на роговицата, увеит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	диспнея, кашлица
Чести	епистаксис
Нечести	интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария*, гадене, повръщане, стоматит, коремна болка, диспепсия, флатуленция
Чести	кървене от стомашно-чревния тракт*
Нечести	стомашно-чревни перфорации*
Редки	интестинална пневматоза
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести	отклонения в чернодробните функционални показатели*
Редки	чернодробна недостатъчност*, хепатит
С неизвестна честота	остър хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив*, сърбеж
Чести	алопеция, сухота на кожата, паронихия, фоликулит, акне/акне-формен дерматит, кожни фисури
Нечести	хирзутизм, промени във веждите, чупливи и разхлабени нокти, тежки кожни реакции като хиперпигментация
Много чести	синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия



<i>Много редки</i>	синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Чести</i>	бъбречна недостатъчност
<i>Нечести</i>	нефрит, протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	умора, пирексия, тръпки

*За допълнителна информация, вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

Обривът включва акнеиформен дерматит. Обикновено обривът се проявява като лек или умерен еритематозен и папулопустулозен обрив, който може да се появи или да се влоши в участъците, изложени на слънце. При пациентите, които се излагат на слънце, са препоръчителни защитно облекло и/или използване на слънцезащитни средства (например съдържащи минерали).

Диария

Диарията може да доведе до дехидратация, хипокалиемия и бъбречна недостатъчност. Включва летални случаи (вж. точка 4.4).

Таблица 2: Обобщение на честотата и степента на обрива и диарията, наблюдавани при всяко клинично проучване

Проучване	Показание	Обрив (%)					Диария (%)				
		Предприети действия			Предприети действия		Степен			Предприети действия	
		Всяка	3	4	Прек ¹	Мод ²	Всяка	3	4	Прек ¹	Мод 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	Рак на панкреаса	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Прекъсване

2 Модифициране на дозата

Инфекция

Това може да са тежки инфекции със или без неутропения, включително пневмония, сепсис и целулит.

Промени в миглите

Промените включват врастване на мигли, прекомерен растеж и удебеляване на миглите.

Интерстициална белодробна болест (ILD)

ILD включва летални случаи при пациенти, получаващи ерлотиниб за лечение на NSCLC или други напреднали солидни тумори (вж. точка 4.4). По-висока честота е наблюдавана при пациенти в Япония (вж. точка 4.4)

Кървене от стомашно-чревния тракт

Кървенето от стомашно-чревния тракт включва летални случаи (вж. точка 4.4). В клиничните проучвания някои случаи са били свързани със съпътстващо приложение на варфарин, а някои



с едновременното приложение на НСПВС (вж. точка 4.5). Стомашно-чревните перфорации също включват случаи с летален изход (вж. точка 4.4).

Отклонения в чернодробните функционални показатели

Отклоненията включват повишена аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST] и билирубин. Случаите са предимно леки до умерени по тежест, преходни по характер или свързани с чернодробни метастази.

Чернодробна недостатъчност

Включително и летални случаи. Рисковите фактори могат да включват съществуващо чернодробно заболяване или съпътстващи хепатотоксични лекарства (вж. точка 4.4).

Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза

Включително и летални случаи (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Еднократни перорални дози до 1 000 mg ерлотиниб при здрави индивиди и до 1 600 mg ерлотиниб при пациенти с рак са понесени добре. Многократно приложение на дози от 200 mg два пъти дневно при здрави индивиди се е понесло зле само след няколко дни на приложение. Въз основа на данните от тези проучвания, при дози, по-високи от препоръчителната могат да възникнат тежки нежелани реакции, като диария, обрив и вероятно повишена активност на чернодробните аминотрансфери.

Овладяване

При съмнение за предозиране, лечението с Ерлотиниб Актавис трябва да се преустанови и да се започне симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

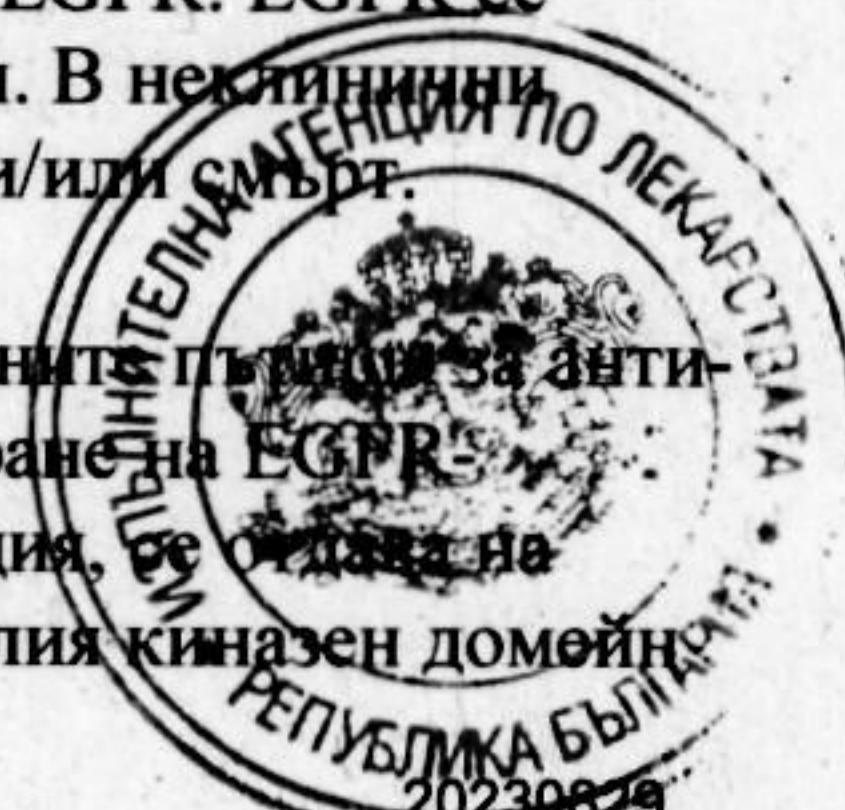
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EB02

Механизъм на действие

Ерлотиниб е инхибитор на рецептора на тирозинкиназата за епидермалния растежен фактор/човешкия рецептор на епидермалния растежен фактор тип 1 (EGFR, известен и като HER1). Ерлотиниб мощно инхибира интрацелуларното фосфорилиране на EGFR. EGFR се експресира върху клетъчната повърхност на нормалните и раковите клетки. В неклинични модели инхибирането на фосфотирозина на EGFR води до клетъчна стаза и/или смърт.

EGFR мутациите могат да доведат до конститутивно активиране на сигналния път за анти-апоптоза и пролиферация. Мощната ефективност на ерлотиниб при блокиране на EGFR в медираното сигнализиране при тези тумори, положителни за EGFR мутация, се отнася до здравото свързване на ерлотиниб с мястото на свързване на АТФ в мутирания киназен домейн.



на EGFR. Поради блокирането на верижното сигнализиране, пролиферацията на клетките се спира и се индуцира клетъчна смърт посредством вътрешно присъщ апоптозен път. Наблюдавана е туморна регресия при модели на мишки с подсилена експресия на тези EGFR активиращи мутации.

Клинична ефикасност

Терапия от първа линия на недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДККБД) при пациенти с EGFR активиращи мутации (ерлотиниб е приложен като монотерапия)

Ефикасността на ерлотиниб като терапия от първа линия на пациенти с НДККБД с EGFR активиращи мутации е доказана в едно рандомизирано, открито клинично изпитване фаза III (ML20650, EURTAC). Това проучване е проведено при пациенти от бялата раса с метастазирал или локално напреднал НДККБД (стадий IIIB и IV), които преди това не са получавали химиотерапия или каквато и да е системна противотуморна терапия за своето напреднало заболяване и които имат мутации в домейна на тирозин киназата на EGFR (делеция на ексон 19 или мутация на ексон 21). Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на 150 mg ерлотиниб дневно или до 4 цикъла дублетна химиотерапия на базата на платина.

Първичната крайна цел е PFS (преживяемост без прогресия), оценена от изследователя. Резултатите от ефикасността са обобщени в Таблица 3.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за PFS, оценена от изследователя в клинично изпитване ML20650 (EURTAC) (крайна дата: април 2012 г.)

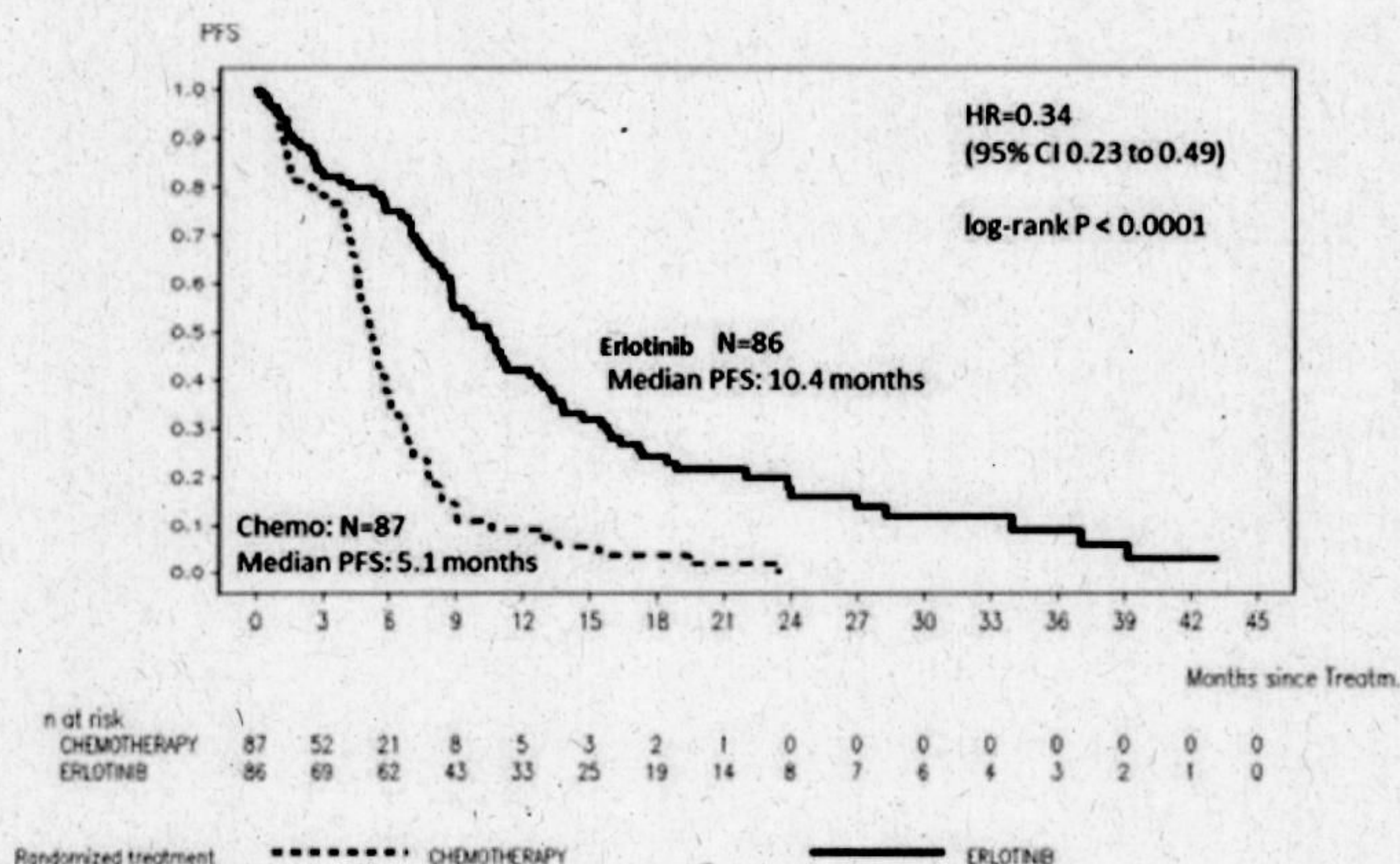


Таблица 3: Резултати от ефикасността на ерлотиниб сравнено с химиотерапия при изпитване ML20650 (EURTAC)

		Ерлотиниб	Химио- терапия	Коефициент на риска (95% CI)	р-стойност
		n=77	n=76		



Предварителен планиран междинен анализ (35% OS развитие) (n=153) Крайна дата: август 2010	Първична крайна цел: Преживяемост без прогресия (PFS, медиана в месеци)* Оценка от изследователя**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Независим преглед **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Най-добро ниво на отговор (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Обща преживяемост (OS) (месеци)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Експлоративен анализ (40% OS развитие) (n=173) Крайна дата: януари 2011		n=86	n=87		
	PFS (медиана в месеци), оценка на изследователя	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Най-добро ниво на отговор (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	ОП (месеци)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Актуализиран анализ (62% OS развитие) (n=173) Крайна дата: април 2012		n=86	n=87		
	PFS (медиана в месеци)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (месеци)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=пълнен отговор; PR=частичен отговор

* Наблюдавано е намаление на риска от заболяване или смърт с 58%

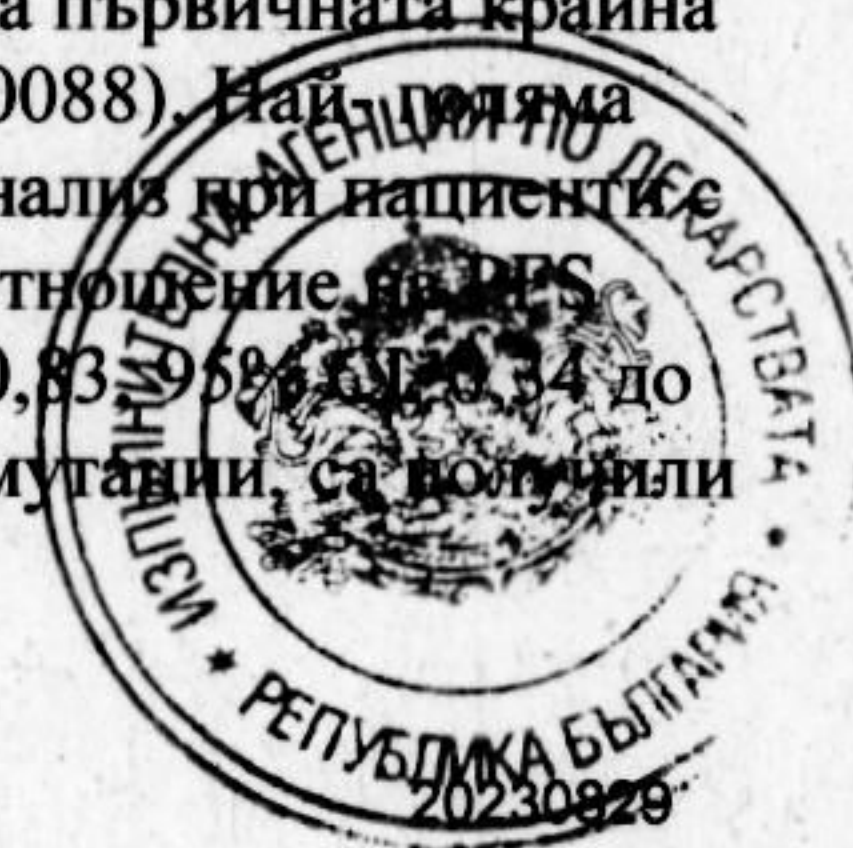
** Общата съгласувана честота между изследователя и IRC оценка е 70%.

*** Наблюдавана е висок кросоувър при 82% от пациентите в рамото с химиотерапия, които получават последваща теарпия с EGFR тирозин киназен инхибитор и всички, с изключение на двама от тези пациенти са приемали впоследствие ерлотиниб.

Поддържащо лечение на НДККБД след химиотерапия като терапия от първа линия (ерлотиниб е приложен като монотерапия)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб като поддържащо лечение след химиотерапия като терапия от първа линия на при НДККБД са изследвани в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо- контролирано клинично изпитване (BO18192, SATURN). Това проучване е проведено при 889 пациенти с локално напреднал или метастазирал НДККБД, който не е прогресирал след 4 цикъла на химиотерапия на базата на платина. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на 150 mg ерлотиниб или плацебо веднъж дневно перорално до прогресия на заболяването. Първичната крайна цел на проучването е включвала преживяемост без прогресия (Progression-free survival, PFS) при всички пациенти. Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са добре балансирани в двете рамена на лечение. Пациенти с ECOG PS > 1, значими чернодробни или бъбречни съпътстващи заболявания не са включени в проучването.

В това проучване в общата популация се наблюдава полза по отношение на първичната крайна цел PFS (HR= 0,71 p< 0,0001) и вторичната крайна цел OS (HR= 0,81 p= 0,0088). Най-голяма полза обаче е наблюдавана в предварително определения експлораторен анализ при пациентите с EGFR активиращи мутации (n= 49), демонстрираща значителна полза по отношение на PFS (HR=0,10, 95% CI, 0,04 до 0,25; p<0,0001) и общата преживяемост (HR от 0,83, 95% CI, 0,34 до 2,02). 67% от пациентите на плацебо в подгрупата, положителна за EGFR мутации, са получили втора или последваща линия на лечение с EGFR- TKIs.



Проучването BO25460 (IUNO) е проведено при 643 пациенти с напреднал НДККБД, чиито тумори нямат EGFR активираща мутация (делеция в екзон 19 или L858R мутация в екзон 21) и които не са получили прогресия на заболяването след четири цикъла на химиотерапия на базата на платина.

Целта на проучването е да се сравни общата преживяемост при поддържаща терапия от първа линия с ерлотиниб спрямо ерлотиниб, приложен по време на прогресия на заболяването. Проучването не постига първичната си крайна цел. При пациенти, при които туморите нямат EGFR активираща мутация (HR= 1,02, 95% CI, 0,85 до 1,22, p=0,82) OS на ерлотиниб при поддържащо лечение като терапия от първа линия не е по-висока от тази при ерлотиниб като терапия от втора линия. Вторичната крайна цел PFS не показва разлика между ерлотиниб и плацебо при поддържащо лечение (HR=0,94, 95% CI, 0,80 до 1,11; p=0,48).

Въз основа на данните от проучването BO25460 (IUNO) не се препоръчва употребата на ерлотиниб като поддържащо лечение от първа линия при пациенти без EGFR активираща мутация.

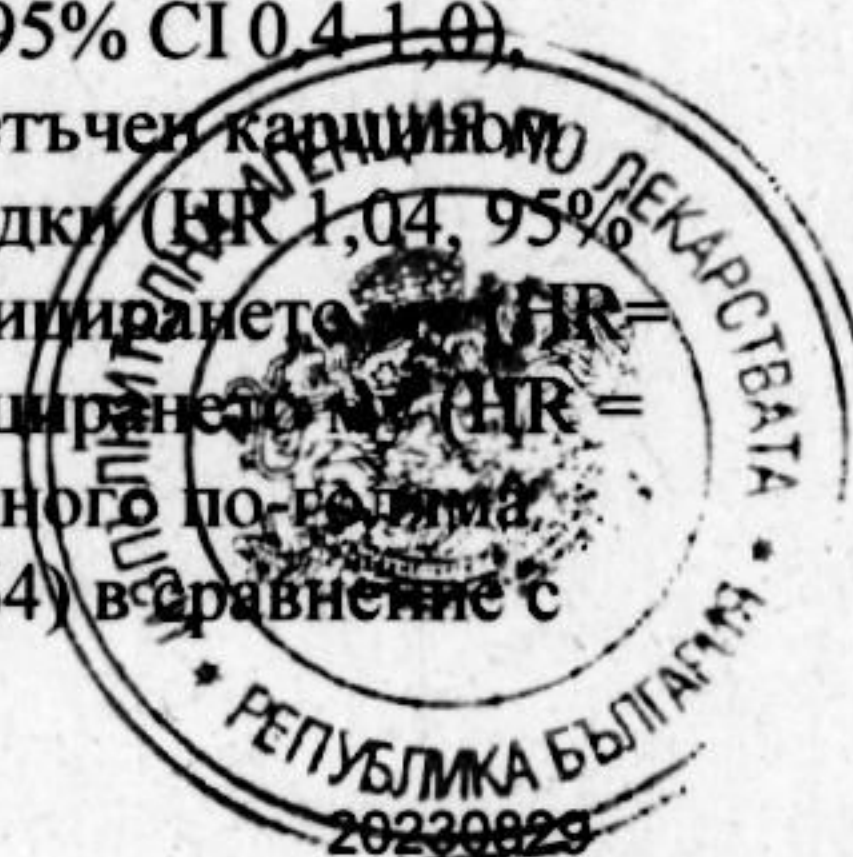
Лечение на НДККБД след неуспех на поне една предшестваща схема на химиотерапия (ерлотиниб е приложен като монотерапия)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб като лечение от втора/трета линия са доказани в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BR.21), при 731 пациенти с локално напреднал или метастазирал НДККБД след неуспех на поне една химиотерапевтична схема. Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават перорално 150 mg ерлотиниб или плацебо веднъж дневно. Крайните цели на проучването включват обща преживяемост, преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS), степен на отговор, продължителност на отговора, време до влошаване на симптомите, свързани с белодробния рак (кашлица, диспнея и болка) и безопасност. Първичната крайна цел е преживяемостта.

Демографските характеристики са добре балансирани между двете групи на лечение. Около две трети от пациентите са били мъже и приблизително една трета са имали в началото статус на представяне (Performance status, PS) 2 на ECOG, а 9% са имали на изходно ниво PS на ECOG - 3. Деветдесет и три процента и 92 % от всички пациенти съответно в групите с ерлотиниб и плацебо, са лекувани преди това със схема на лечение, съдържаща платина, а съответно 36% и 37% от всички пациенти са получили преди това терапия с таксан.

Стандартизираният коефициент на риска (Hazard ratio, HR) по отношение на смърт в групата с ерлотиниб в сравнение с групата с плацебо е 0,73 (95% CI, 0,60 до 0,87) (p = 0,001). Процентът на живите пациенти на 12-ия месец е 31,2% и 21,5%, съответно за групата с ерлотиниб и плацебо. Медианата на обща преживяемост е 6,7 месеца в групата с ерлотиниб (95 % CI, 5,5 до 7,8 месеца) в сравнение с 4,7 месеца в групата с плацебо (95% CI, 4,1 до 6,3 месеца).

Ефектът по отношение на общата преживяемост е изследван при различни субпопулации пациенти. Ефектът на ерлотиниб върху общата преживяемост е подобен при пациентите с изходен PS (ECOG) от 2-3 (HR = 0,77, 95% CI 0,6-1,0) или 0-1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), при мъже (HR = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) или жени (HR = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), при пациенти < 65-годишна възраст (HR = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) или при по-възрастни пациенти (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), при пациенти с една предшестваща схема на лечение (HR = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) или с повече от една предшестваща схема на лечение (HR = 0,75, 95% CI 0,6-1,0), при пациенти от бялата раса (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) или азиатци (HR = 0,61, 95% CI 0,4-1,0), при пациенти с аденокарцином (HR = 0,71, 95% CI 0,6-0,9) или сквамозноклетъчен карцином (HR = 0,67, 95% CI 0,5-0,9), но не и при пациенти с други хистологични находки (HR = 1,04, 95% CI 0,7-1,5), при пациенти в стадий IV на заболяването в момента на диагностицирането (HR = 0,92, 95% CI 0,7-1,2) или със заболяване < стадий IV в момента на диагностицирането (HR = 0,65, 95% CI 0,5-0,8). Пациентите, които никога не са пушили, са получили много по-голяма полза от лечението с ерлотиниб (HR на преживяемост = 0,42, 95% CI 0,28-0,64) в сравнение с настоящи или бивши пушачи (HR = 0,87, 95% CI 0,71-1,05).



При 45% от пациентите с известен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е 0,68 (95% CI 0,49-0,94) при пациентите с EGFR-положителни тумори и 0,93 (95% CI 0,63-1,36) при пациентите с EGFR-отрицателни тумори (определени чрез IHC при използване на EGFR pharmDx kit, като за EGFR-отрицателни се определят тумори с под 10% оцветени туморни клетки). При останалите 55% от пациентите с неизвестен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Медианата на PFS е 9,7 седмици в групата с ерлотиниб (95% CI, 8,4 до 12,4 седмици) в сравнение с 8,0 седмици в групата с плацебо (95% CI, 7,9 до 8,1 седмици).

Степента на обективен отговор по RECIST в групата с ерлотиниб е 8,9% (95% CI, 6,4 до 12,0). Първите 330 пациенти са оценявани централно (степен на отговор 6,2%); 401 пациенти са оценявани от изследователите (степен на отговор 11,2%).

Медианата на продължителност на отговора е 34,3 седмици, варираща от 9,7 до 57,6+ седмици. Процентът на пациенти с пълен отговор, частичен отговор или стабилизиране на заболяването е 44,0% и 27,5%, съответно за групите с ерлотиниб и плацебо ($p = 0,004$).

Полза по отношение на преживяемостта с ерлотиниб е наблюдавана и при пациенти, които не са постигнали обективно повлияване на тумора (по RECIST). Това личи от коефициента на риск за смъртност от 0,82 (95% CI, 0,68 до 0,99) при пациентите, чийто най-добър отговор е бил стабилизиране или прогресиране на заболяването.

Приложението на ерлотиниб е от полза по отношение на симптоматиката, като води до значително удължаване на времето до влошаване на кашлицата, диспнеята и болката в сравнение с плацебо.

В двойно-сляпо, рандомизирано проучване фаза III (MO22162, CURRENTS), сравняващо две дози ерлотиниб (300 mg спрямо 150 mg) при настоящи пушачи (средно 38 опаковки годишно) с локално авансирал или метастазирал НДКРБД в условията на втора линия на лечение след неуспешна химиотерапия, дозата 300 mg ерлотиниб не показва полза по отношение на PFS в сравнение с препоръчителната доза (съответно 7,00 спрямо 6,86 седмици).

Всички вторични крайни точки за ефикасност съответстват на първичната крайна точка, като не се установява разлика в ОП между пациентите, лекувани с ерлотиниб 300 mg и 150 mg дневно (HR 1,03, 95% CI 0,80 до 1,32). Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб. Въз основа на данните от проучване CURRENTS не са установени доказателства за някаква полза от по-висока доза ерлотиниб 300 mg в сравнение с препоръчителната доза 150 mg при активни пушачи.

Пациентите в това проучване не са избирани въз основа на статуса им на EGFR мутация. Вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.2.



Рак на панкреаса (ерлотиниб е приложен едновременно с гемцитабин в проучването РА.3)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб в комбинация с гемцитабин като терапия от първа линия са оценени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти с локално авансирал, неоперабилен или метастазирал рак на панкреаса.

Пациентите са рандомизирани да получават ерлотиниб или плацебо веднъж дневно при непрекъснатата схема на лечение плюс гемцитабин i.v. (1 000 mg/m², Цикъл 1 - дни 1, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 от 8-седмичен цикъл; Цикъл 2 и последващите цикли - дни 1, 8 и 15 от 4-седмичен цикъл [за одобрената доза и схема при рак на панкреаса, вж. КХП на гемцитабин]). Ерлотиниб или плацебо са приемани перорално веднъж дневно до прогресиране на заболяването или до появата на неприемлива токсичност. Първичната крайна цел е общата преживяемост.

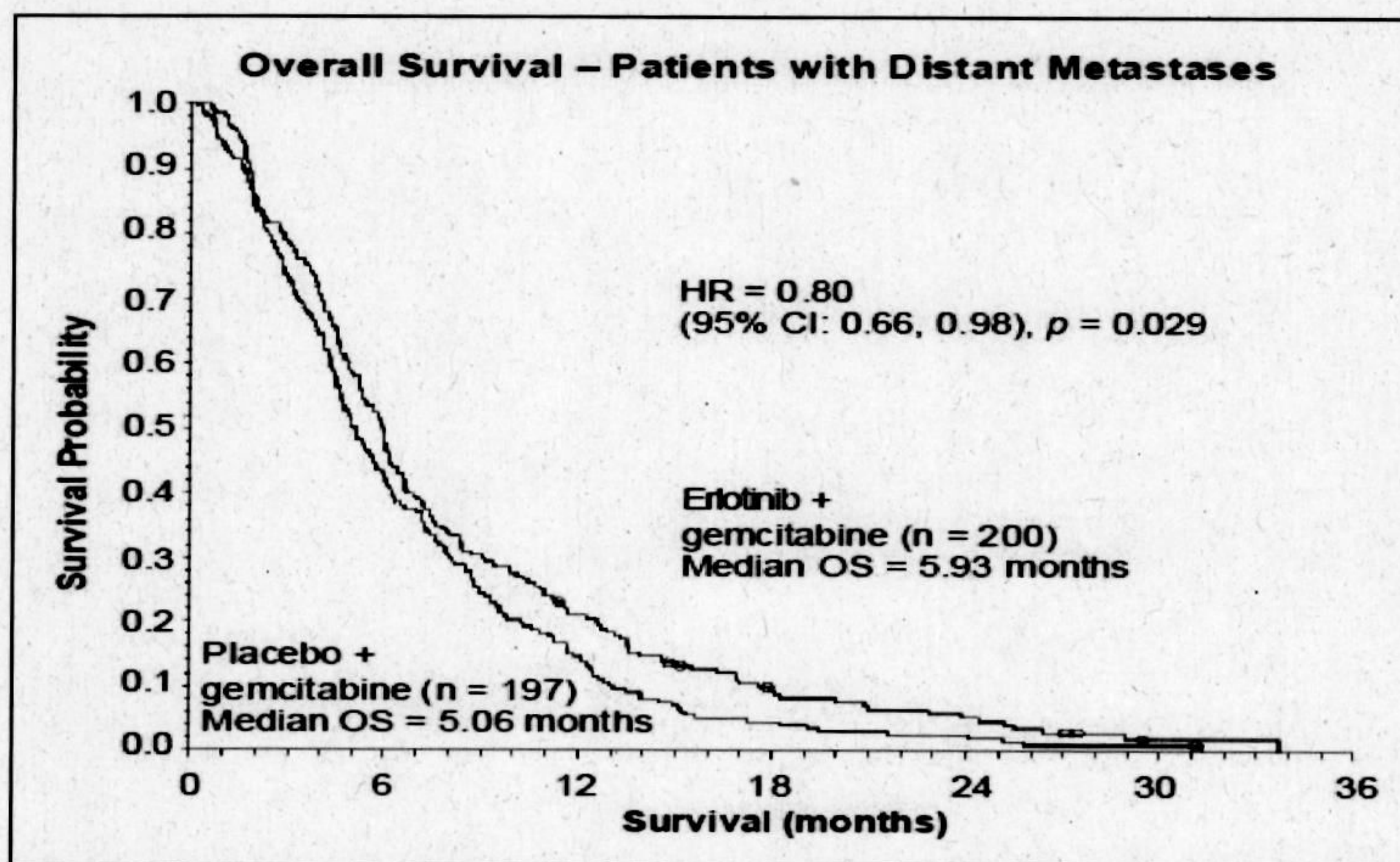
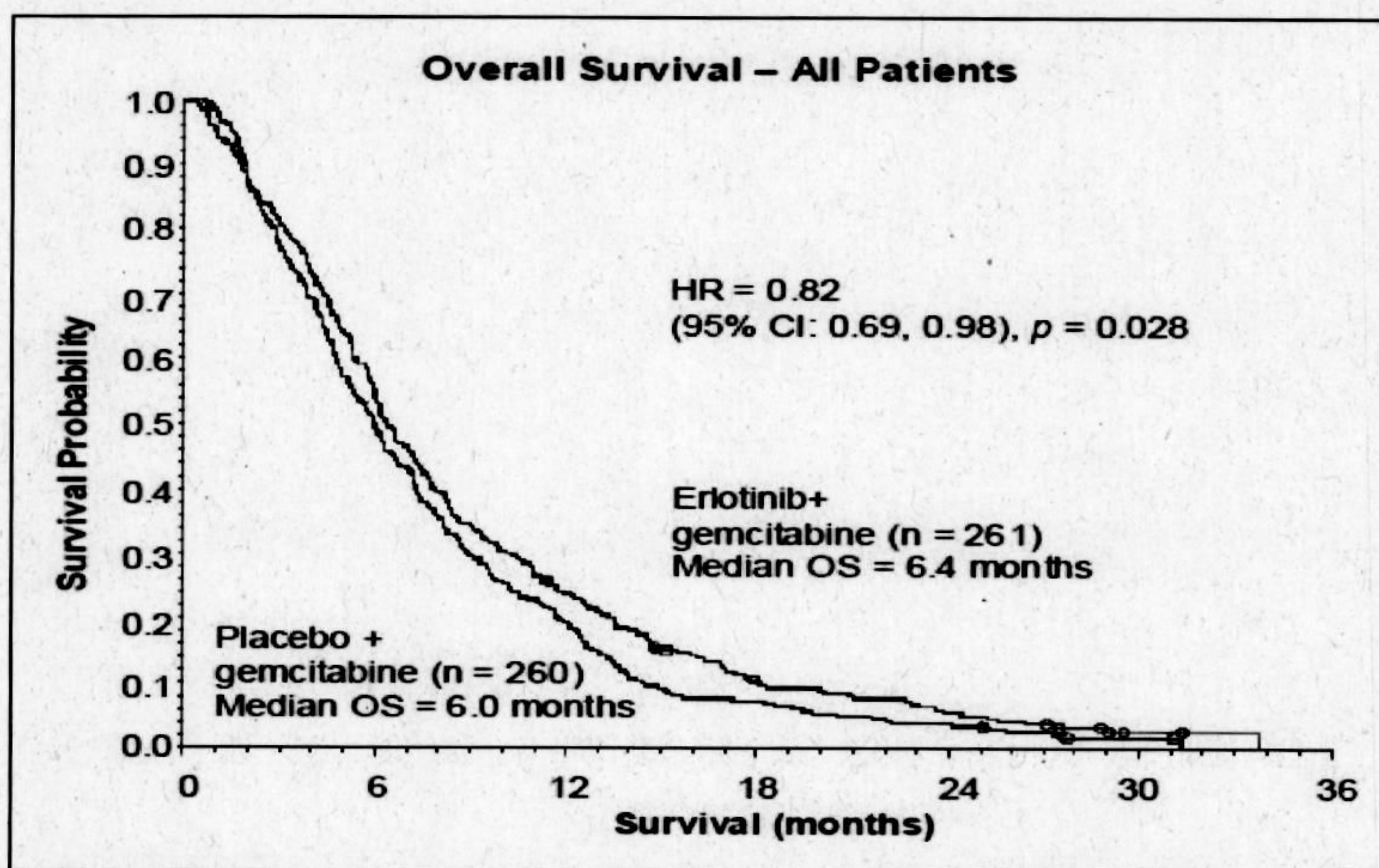
Изходните демографски данни и характеристики на заболяването на пациентите са били подобни в двете групи на лечение (100 mg ерлотиниб плюс гемцитабин или плацебо плюс гемцитабин) с изключение на малко по-големия дял на жените в рамото на ерлотиниб/гемцитабин в сравнение с рамото на плацебо/гемцитабин:

Изходни резултати	Ерлотиниб	Плацебо
Жени	51%	44%
Изходен статус на представяне на ECOG (PS) = 0	31%	32%
Изходен статус на представяне на ECOG (PS) = 1	51%	51%
Изходен статус на представяне на ECOG (PS) = 2	17%	17%
Метастазирало заболяване в началото	77%	76%

Преживяемостта е оценявана в *intent-to-treat* популацията въз основа на данните за преживяемостта при проследяването. Резултатите са показани в таблицата по-долу (резултати от групата на пациентите с метастазирало и локално авансирало заболяване са получени при изследователския анализ на подгрупите).

Изход	Ерлотиниб (месеци)	Плацебо (месеци)	Δ (месеци)	CI на Δ	HR	CI на HR	p- стойност
Обща популация							
Медиана на общата преживяемост	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Средна обща преживяемост	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Популация с метастазирало заболяване							
Медиана на обща преживяемост	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Средна обща преживяемост	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Популация с локално авансирало заболяване							
Медиана на обща преживяемост	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Средна обща преживяемост	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Според post-hoc анализа, пациентите с благоприятен клиничен статус в началото (слаба интензивност на болката, добро качество на живот и добър PS) могат да получат повече полза от лечението с ерлотиниб. Ползата се обуславя предимно от наличието на нисък скор на интензивност на болката.

В post-hoc анализа, пациентите, лекувани с ерлотиниб, които получават обрив, имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не получават обрив (медиана на OS 7,2 месеца в сравнение с 5 месеца, HR:0,61). 90% от пациентите, лекувани с ерлотиниб, получават обрив до първите 44 дни. Медианата на времето до появата на обрива е 10 дни.



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ерлотиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при показанията недребноклетъчен карцином на белите дробове и рак на панкреаса (за информация относно употреба в педиатрията вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, максимални плазмени концентрации на ерлотиниб се достигат приблизително 4 часа след приема на пероралната доза. Проучване при нормални здрави доброволци показва абсолютна бионаличност от 59%. Експозицията след перорално приложение може да се увеличи от храната.

Разпределение

Ерлотиниб има среден видим обем на разпределение от 232 l и се разпределя в туморните тъкани при хората. В проучване при 4 пациенти (3 с недребноклетъчен карцином на белия дроб НДККБД и 1 с рак на ларинкса), които са получавали перорално 150 mg дневно ерлотиниб, туморните проби при оперативното отстраняване на ден 9 от лечението са показали средни концентрации на ерлотиниб в тумора от 1,185 ng/g тъкан. Това отговаря на средно общо 63% (граници 5-161%) от наблюдаваните максимални плазмени концентрации в стационарно състояние. Главните активни метаболити са присъствали в тумора в средни тъканни концентрации от 160 ng/g, което отговаря на общо средно 113% (граници 88-130%) от наблюдаваните максимални плазмени концентрации в стационарно състояние. Свързването с плазмените протеини е приблизително 95%. Ерлотиниб се свързва със серумния албумин и с алфа-1 киселия гликопротеин (A1КГ).

Биотрансформация

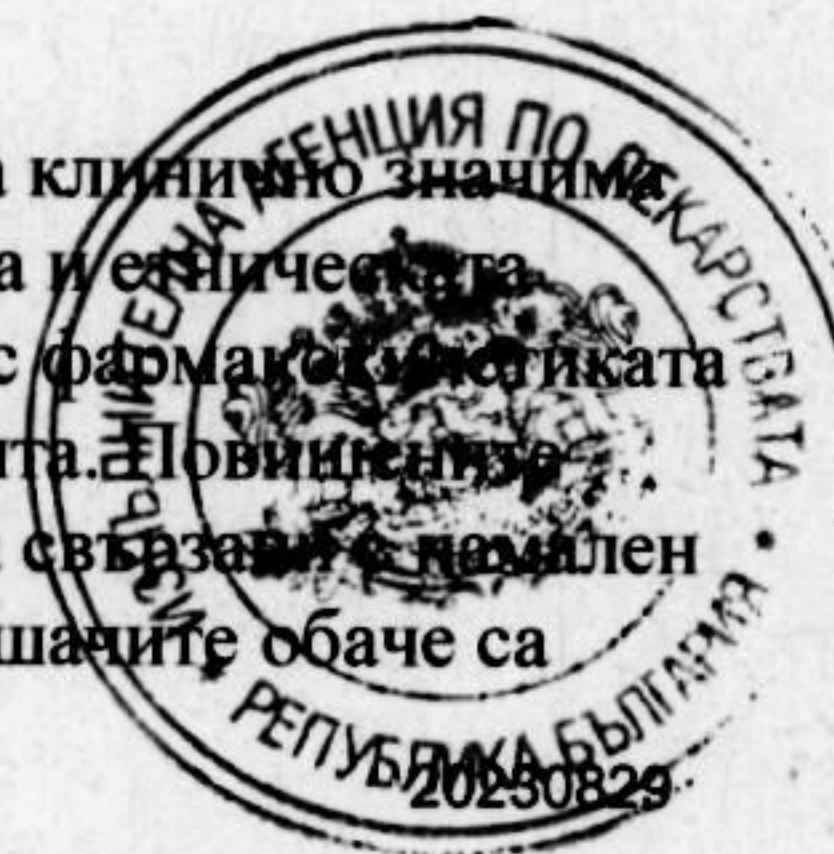
При хора ерлотиниб се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Възможно е екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и 1B1 в туморната тъкан да допринася за метаболитното елиминиране на ерлотиниб. Идентифицирани са три основни метаболитни пътища: 1) О-деметиране на всяка странична верига или и на двете, последвано от окисление до карбоксилни киселини; 2) окисление на ацетиленовата група, последвано от хидролиза до арил карбоксилна киселина; и 3) ароматно хидроксилиране на фенил-ацетиленовата група. Главните метаболити OSI-420 и OSI-413 на ерлотиниб, получени при О-деметиране на всяка странична верига, са имали активност, сравнима с ерлотиниб при неклиничните тестове *in vitro* и при туморни модели *in vivo*. Те присъстват в плазмата с концентрации <10% от тези на ерлотиниб и показват подобни фармакокинетични параметри като ерлотиниб.

Елиминиране

Ерлотиниб се екскретира предимно под формата на метаболити чрез фекалиите (>90%), като само малко количество се елиминира през бъбреците (приблизително 9%) от пероралната доза. Под 2% от перорално приложената доза се екскретира в непроменен вид. Популационен фармакокинетичен анализ на 591 пациенти, получаващи монотерапия с ерлотиниб, показва среден видим клирънс от 4,47 l/час със средна стойност на полуживот от 36,2 часа. Поради това може да се очаква, че времето за достигане на стационарна плазмена концентрация ще бъде приблизително 7-8 дни.

Фармакокинетика при специални популации:

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между очаквания видим клирънс и възрастта, телесното тегло, пола и етническата принадлежност на пациентите. Факторите при пациента, които корелират с фармакокинетиката на ерлотиниб, са общ серумен билирубин, A1КГ и тютюнопушене в момента. Повишаване на серумни концентрации на общия билирубин и концентрациите на A1КГ са свързани с намален клирънс на ерлотиниб. Клиничното значение на тези разлики е неясно. Пушачите обаче са



имали увеличен клирънс на ерлотиниб. Това е потвърдено в едно фармакокинетично проучване при непушачи и пушачи в момента здрави индивиди, получавали еднократна перорална доза от 150 mg ерлотиниб. Геометричната средна стойност на C_{max} е 1 056 ng/ml при непушачите и 689 ng/ml при пушачите със средно съотношение за пушачи към непушачи от 65,2% (95% CI: 44,3 до 95,9, $p = 0,031$). Геометричната средна стойност на AUC_{0-inf} е 18 726 ng•h/ml при непушачите и 6 718 ng•h/ml при пушачите със средно съотношение от 35,9% (95% CI: 23,7 до 54,3, $p < 0,0001$). Геометричната средна стойност на C_{24h} е 288 ng/ml при непушачите и 34,8 ng/ml при пушачите със средно съотношение от 12,1% (95% CI: 4,82 до 30,2, $p = 0,0001$).

В основното проучване във фаза III при НДККБД, настоящите пушачи са постигнали най-ниска плазмена концентрация на ерлотиниб в стационарно състояние от 0,65 µg/ml ($n = 16$), което е приблизително два пъти по-малко от бивши пушачи или пациенти, които никога не са пушили (1,28 µg/ml, $n = 108$). Този ефект се съпровожда от 24-процентно повишение на привидния плазмен клирънс на ерлотиниб. В проучване фаза I с покачващи се дози при пациенти с НДККБД, които са настоящи пушачи, фармакокинетичните анализи в стационарно състояние показват пропорционално на дозата увеличение на експозицията на ерлотиниб, когато дозата на ерлотиниб се е повишила от 150 mg до максималната поносима доза от 300 mg. Минималните плазмени концентрации в стационарно състояние при доза от 300 mg при настоящи пушачи в това проучване са били 1,22 µg/ml ($n = 17$). Вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1.

Въз основа на резултатите от фармакокинетичните проучвания настоящите пушачи трябва да се посъветват да преустановят пушенето, докато се лекуват с ерлотиниб, тъй като в противен случай плазмените концентрации може да се намалят.

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ наличието на опият изглежда увеличава експозицията с около 11%.

Проведен е втори популационен фармакокинетичен анализ, който включва данни за ерлотиниб от 204 пациенти с рак на панкреаса, които са получавали ерлотиниб плюс гемцитабин. Този анализ показва, че ковариантите, които имат отношение към клирънса на ерлотиниб при пациентите от панкреатичното проучване, са много подобни на тези, наблюдавани в предишния фармакокинетичен анализ при прилагане само на едно лекарствено средство. Не са установени нови ковариантни ефекти. Съпътстващото приложение на гемцитабин няма ефект върху плазмения клирънс на ерлотиниб.

Педиатрична популация

Не са провеждани специфични проучвания при педиатрични пациенти.

Популация в старческа възраст

Не са провеждани специфични проучвания при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Ерлотиниб се елиминира предимно чрез черния дроб. При пациенти със солидни тумори и с умерено увредена чернодробна функция (степен 7-9 по Child-Pugh) геометричната средна стойност на AUC_{0-t} и C_{max} на ерлотиниб е съответно 27 000 ng•h/ml и 805 ng/ml, в сравнение с 29 300 ng•h/ml и 1 090 ng/ml при пациенти с нормална чернодробна функция, включително и при пациенти с първичен рак на черния дроб или чернодробни метастази. Въпреки че стойността на C_{max} е статистически значимо по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане, тази разлика не се счита за клинично значима. Няма данни относно влиянието на тежка чернодробна дисфункция върху фармакокинетиката на ерлотиниб. В популационния фармакокинетичен анализ повишените серумни концентрации на общия билирубин са били свързани с по-бавната скорост на клирънса на ерлотиниб.

Бъбречно увреждане

Ерлотиниб и неговите метаболити не се екскретират в значителна степен чрез бъбреците, като под 9% от еднократната доза се екскретира с урината. В популационния фармакокинетичен



анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между клирънса на ерлотиниб и креатининовия клирънс, но няма данни за пациенти с креатининов клирънс <15 ml/мин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите при хронично третиране, наблюдавани при поне един животински вид или проучване, включват ефекти върху роговицата (атрофия, улцерация), кожата (фоликулна дегенерация и възпаление, зачервяване и алопеция), яйчниците (атрофия), черния дроб (чернодробна некроза), бъбреците (бъбречна папиларна некроза и дилатация на тубулите) и на стомашно-чревния тракт (забавено изпразване на стомаха и диария). Параметрите на червените кръвни клетки са били намалени, а на белите кръвни клетки, предимно неутрофилите – увеличени. Наблюдавано е повишение на ALT, AST и билирубин, свързано с третирането. Тези находки са наблюдавани при експозиция доста под клинично значимата.

От начина на действие на ерлотиниб може да се заключи, че той може да бъде потенциален тератоген. Данни от тестовете за репродуктивна токсичност върху плъхове и зайци в дози, близки до максимално поносимите и/или дози, токсични за майката, са показали репродуктивна токсичност (ембриотоксичност при плъхове, ембрионална резорбция и фетотоксичност при зайци) и увреждане на развитието (намаление на растежа на малките и на преживяемостта при плъхове), но продуктът няма тератогенен ефект и не уврежда фертилитета. Тези находки са наблюдавани при клинично значима експозиция.

Ерлотиниб не е показал генотоксичен ефект при конвенционалните проучвания за генотоксичност. Двугодишните проучвания за карциногенност с ерлотиниб, проведени върху плъхове и мишки са отрицателни до експозиции, надхвърлящи терапевтичната експозиция при човека (съответно до 2 и 10 пъти по-висока, въз основа на C_{max} и/или AUC).

При плъхове е наблюдавана лека фототоксична кожна реакция след облъчване с UV лъчи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза;

Микrokристална целулоза;

Натриев нишестен гликолат тип А;

Натриев лаурилсулфат;

Натриев стеарилфумарат;

Колоиден, хидрофобен силициев диоксид

Таблетно покритие:

Хипромелоза (E464),

Титанов диоксид (E171);

Макрогол 8000 (E1521).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

60 месеца



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/PVC блистери: 30 таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 mg - рег. № 20170228
100 mg - рег. № 20170229
150 mg - рег. № 20170230

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13.07.2017 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

