

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170253/57
Разрешение №	66797-8, 10-09-2024
BG/MA/MP -	
Обозначение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ерлотиниб Сандоз 100 mg филмирани таблетки
Ерлотиниб Сандоз 150 mg филмирани таблетки

Erlotinib Sandoz 100 mg film-coated tablets
Erlotinib Sandoz 150 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ерлотиниб (erlotinib) (като хидрохлорид) (as hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 91,14 mg лактоза (като монохидрат)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ерлотиниб (erlotinib) (като хидрохлорид) (as hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 136,71 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

100 mg филмирани таблетки

Бели до жълтеникави, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирани надпис „100“ от едната страна. Диаметърът на таблетката е $8,9 \text{ mm} \pm 5 \%$.

150 mg филмирани таблетки

Бели до жълтеникави, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирани надпис „150“ от едната страна. Диаметърът на таблетката е $10,5 \text{ mm} \pm 5 \%$.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД):

Ерлотиниб Сандоз е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДКРБД) с EGFR активиращи мутации.

Ерлотиниб Сандоз е показан също и за превключване към поддържащо лечение при пациенти с локално напреднал или метастазирал НДКРБД с EGFR активиращи мутации и стабилно заболяване след химиотерапия от първа линия.

Ерлотиниб Сандоз е показан също и за лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал НДКРБД след неуспех на поне една схема на химиотерапевтично лечение преди това. Ерлотиниб е



показан при пациенти с тумори без EGFR активиращи мутации, когато други опции не се считат за подходящи.

Когато се предписва Ерлотиниб Сандоз, трябва да се вземат предвид факторите, свързани с продължителната преживяемост.

Не е установена полза по отношение на преживяемостта или други клинично значими ефекти на лечението при пациенти с рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR)-ИНС отрицателни тумори (вж. точка 5.1).

Рак на панкреаса:

Ерлотиниб Сандоз в комбинация с гемцитабин е показан за лечение на пациенти с метастазирал рак на панкреаса.

Когато се предписва Ерлотиниб Сандоз, трябва да се имат предвид факторите, свързани с продължителната 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 Сандоз трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в приложението на противоракова терапия.

Пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб:

Трябва да се направи изследване за EGFR мутации в съответствие с одобрените индикации (вж. точка 4.1).

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

Пациенти с рак на панкреаса:

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

Когато е необходимо коригиране на дозата, дозата трябва да се намалява с по 50 mg (вж. точка 4.4). Ерлотиниб Сандоз се произвежда с количество на активното вещество 100 mg и 150 mg. Едновременното приложение на субстрати на CYP3A4 и модулатори може да наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане: Ерлотиниб се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и билиарна екскреция. Въпреки че експозицията на ерлотиниб е подобна при пациенти със средно увредена чернодробна функция (скор 7-9 по Child-Pugh) сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, необходимо е повишено внимание когато Ерлотиниб Сандоз се прилага при пациенти с чернодробно увреждане. При поява на тежки нежелани реакции трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване приема на Ерлотиниб Сандоз. Безопасността и ефикасността на ерлотиниб не са проучвани при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (AST/SGOT и ALT/SGPT > 5 x ULN). Употребата на Ерлотиниб Сандоз 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 серумен креатинин >1,5 пъти над горната граница на нормата).



нормата). Въз основа на фармакокинетичните данни изглежда, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Употребата на Ерлотиниб Сандоз при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на ерлотиниб в рамките на одобрените индикации не е установена при пациенти под 18 годишна възраст. Употребата на Ерлотиниб Сандоз при педиатрични пациенти не се препоръчва.

Пушачи: Доказано е, че тютюнопушенето намалява експозицията на ерлотиниб с 50-60%.

Максималната поносима доза на Ерлотиниб Сандоз при пациенти с НДКРБД, които в момента пушат цигари, е 300 mg. Дозата от 300 mg не показва подобрена ефикасност при лечение с втора линия след неуспех на химиотерапия в сравнение с препоръчителната доза от 150 mg при пациенти, които продължават да пушат цигари. Данните за безопасност са сравними между дозите от 300 mg и 150 mg; въпреки това, има числово увеличение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациенти, 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 разглеждате използването на ерлотиниб като първа линия или поддържащо лечение за локално напреднал или метастатичен НДКРБД, важно е да се определи състоянието на мутация на EGFR на пациент.

Трябва да се извършва валидиран, здрав, надежден и чувствителен тест с предварително определен праг на положителност и доказана полезност за определяне на мутационния статус на EGFR според местната медицинска практика, като се използва или туморна ДНК, получена от тъканна проба, или циркулираща свободна ДНК (cfDNA), получена от кръвна (плазмена) проба.

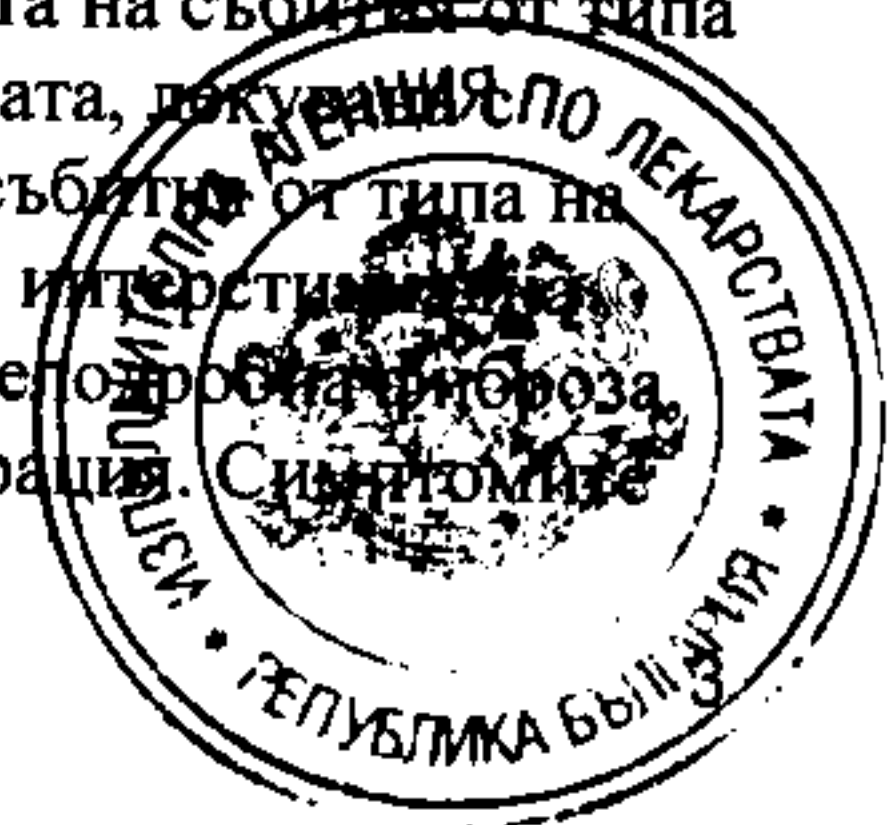
Ако се използва тестът на cfDNA на базата на плазма като резултата е отрицателен за активиране на мутации, извършвайте тъканно изследване, когато това е възможно поради потенциала за фалшиво отрицателни резултати от тест на базата на плазма.

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).

Интерстициално белодробно заболяване:

Има нечести съобщения за събития от типа на интерстициално белодробно заболяване (ИБЗ), включително с фатален изход, при пациенти, приемали ерлотиниб за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), рак на панкреаса или други авансирани солидни тумори. При основното проучване BR.21 на НДКРБД честотата на ИБЗ (0,8%) е същата както в групите с плацебо, така и с ерлотиниб. При мета-анализ на НДКРБД рандомизирани контролирани клинични проучвания (с изключение на фаза I и фаза II проучвания с едно рамо поради липса на контролни групи), честота на събития от типа ИБЗ е 0,9% при ерлотиниб, в сравнение с 0,4% при пациентите в контролната група. При проучването за рак на панкреаса в комбинация с гемцитабин, честотата на събития от типа на ИБЗ е 2,5% в групата с ерлотиниб плюс гемцитабин в сравнение с 0,4% в групата, плацебо плюс гемцитабин. Съобщените диагнози при пациенти с подозрение за събития от типа на ИБЗ включват пневмонит, радиационен пневмонит, хиперсензитивен пневмонит, интерстициален пневмония, интерстициално белодробно заболяване, облитериращ бронхиолит, белодробна фиброза, синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), алвеолит и белодробна инфилтрация. Симптомите



се проявяват от няколко дни до няколко месеца след началото на лечението с ерлотиниб. Чести са объркващите или утежняващите фактори, като едновременно или предшестваща химиотерапия, предшестващо лъчелечение, анамнеза за паренхиматозно белодробно заболяване, метастатично белодробно заболяване или белодробни инфекции. По-висока честота на ИБЗ (приблизително 5% при смъртност от 1,5%) се наблюдава при пациенти от клинични проучвания, проведени в Япония..

При пациенти, които развият остри нови и/или прогресиращи необясними белодробни симптоми, като диспнея, кашлица и повишена температура, лечението с Ерлотиниб Сандоз трябва да се преустанови до изясняване на диагнозата. Пациентите, лекувани едновременно с ерлотиниб и гемцитабин, трябва да се наблюдават внимателно за евентуално развитие на токсичност от типа на ИБЗ. Ако се диагностицира ИБЗ, лечението с Ерлотиниб Сандоз трябва да се преустанови и, при необходимост, да се започне подходяща терапия (вж. точка 4.8).

Диария, дехидратация, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност:

Диария (включително много редки случаи с фатален изход) се появява при приблизително 50% от пациентите, лекувани с ерлотиниб, а умерена или тежка диария трябва да се лекува, напр. с лоперамид. В някои случаи може да е необходимо намаляване на дозата. По време на клиничните изпитвания дозите са намалявани с по 50 mg. Не е изследвано намаляване на дозата с по 25 mg. В случай на тежка персистираща диария, гадене, анорексия или повръщане, свързани с дехидратация, лечението с Ерлотиниб Сандоз трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за лечение на дехидратацията (вж. точка 4.8). Има редки съобщения за вторична хипокалиемия и бъбречна недостатъчност (включително и с фатален изход). Някои случаи се развиват вторично, в резултат на тежка дехидратация, дължаща се на диария, повръщане и/или анорексия, докато при други може да се сбърка поради едновременно приложение на химиотерапия. В случаи на по-тежка или персистираща диария или в случаите, водещи до 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 Сандоз трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за интензивно интравенозно рехидратиране на пациентите. Освен това, трябва да се проследяват бъбречната функция и серумните електролити, включително нивата на калий при пациенти, при които съществува риск от дехидратация.

Хепатотоксичност:

Съобщава се за сериозни случаи на лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (DILI), включително хепатит, остър хепатит и чернодробна недостатъчност (включително и с фатален изход) по време на приложение на ерлотиниб. Рисковите фактори могат да включват предшестващо чернодробно заболяване или едновременно приложение на хепатотоксични лекарства. Препоръчва се периодично изследване на чернодробната функция по време на лечение с Ерлотиниб Сандоз. Честотата на проследяване на чернодробната функция трябва да се увеличи при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане или жлъчна обструкция. Трябва да се извърши бърза клинична оценка и измерване на чернодробните функционални тестове при пациенти, които съобщават за симптоми, които могат да показват чернодробно увреждане. Приложението на Ерлотиниб Сандоз трябва да се прекъсне, ако промените на чернодробната функция са тежки (вж. точка 4.8). Ерлотиниб Сандоз не се препоръчва при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

Перфорация на стомашно-чревния тракт:

Пациентите, получаващи Ерлотиниб Сандоз, са изложени на повишен риск от развитие на перфорация на стомашно-чревния тракт, което не се наблюдава често (включително много редки случаи с фатален изход). Пациентите, получаващи едновременно антиангиогенни средства, кортикостероиди, НСПВС и/или химиотерапия на основата на таксани, или които са с предимна анамнеза за пептична улцерация или дивертикулит са изложени на повишен риск. Приложението на Ерлотиниб Сандоз трябва да бъде прекратено окончателно при пациенти, които развият перфорация на стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.8).

Булозни и екسفолитивни нарушения на кожата:



Съобщава се за 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 Сандоз трябва да бъде прекъснато или преустановено, 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 диагнозата улцерозен кератит се потвърди, лечението с Ерлотиниб Сандоз трябва да се прекъсне или преустанови. Ако се диагностицира кератит, ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се преценят. Ерлотиниб Сандоз трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за кератит, улцерозен кератит или тежка форма на сухота на окото. Използването на контактни лещи също е рисков фактор за възникването на кератит и улцерации. Съобщават се много редки случаи на перфорация или улцерация на роговицата по време на употреба на ерлотиниб (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с други лекарствени продукти:

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

Други форми на взаимодействие:

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при рН над 5. Лекарствените продукти, които променят рН на горните отдели на стомашно-чревния тракт (СЧ), 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 Сандоз при едновременно приложение с такива лекарствени средства да компенсира намаляването на експозицията. Комбинирането на Ерлотиниб Сандоз с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва. Ефектите на едновременното приложение на ерлотиниб с H₂ антагонисти и антиациди не са известни; има вероятност, обаче за намалена бионаличност. Поради това, едновременното приложение на тези комбинации трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако по време на лечението с Ерлотиниб Сандоз употребата на антиациди се счита за необходима, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или 2 часа след дневната доза Ерлотиниб Сандоз.

Ерлотиниб Сандоз съдържа лактоза и натрий:

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

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 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. Трябва да се внимава, 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 намали.

Предшестващо лечение или едновременно приложение на ерлотиниб не променя клирънса на прототипните субстрати на CYP3A4, мидазолам и еротримидин, но изглежда намалява пероралната бионаличност на мидазолам до 24%. При друго клинично проучване не е доказано повлияване на фармакокинетиката на паклитаксел, субстрат на CYP3A4/2C8, при едновременно приложение с ерлотиниб. Поради това, значими взаимодействия, които повлияват клирънса на други субстрати на CYP3A4, са малко вероятни.

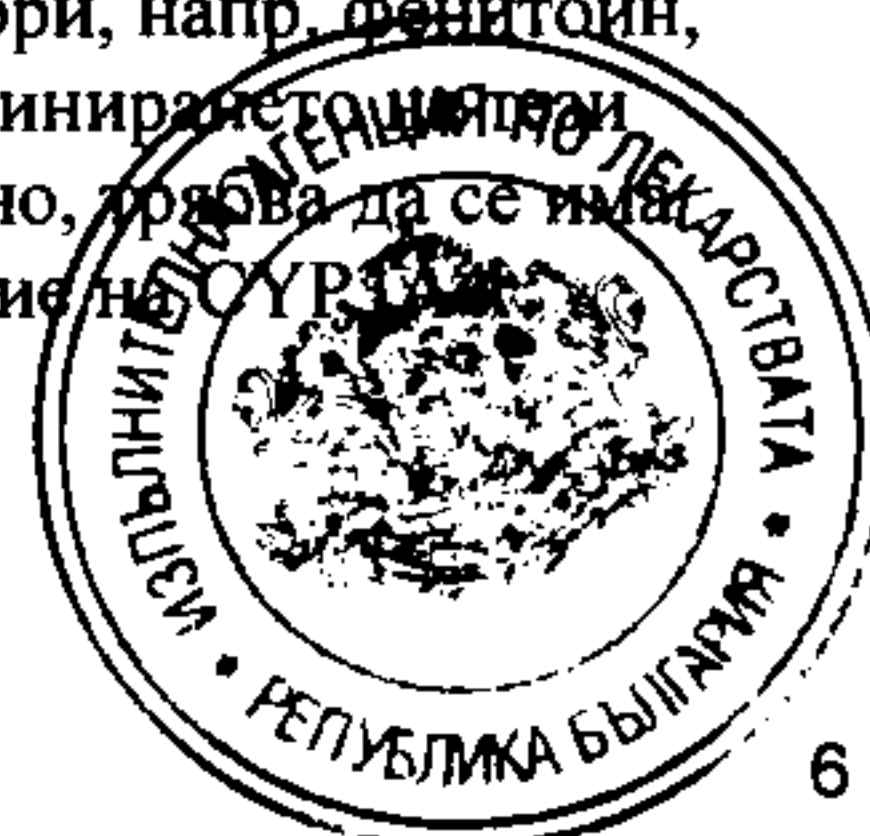
Инхибирането на глюкуронидирането може да доведе до взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT1A1 и които се елиминират изключително по този път. Пациенти с ниско ниво на експресия на UGT1A1 или с генетични нарушения на глюкуронидирането (напр. болест на Gilbert) може да покажат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

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 може потенциално да допринесе за метаболитното отстраняване 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. При едно клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб с кетоназол (200 mg перорално, два пъти дневно в продължение на 5 дни), мощен инхибитор на CYP3A4, е довело до повишаване на експозицията на ерлотиниб (86% на AUC и 69% на C_{max}). Поради това трябва да се внимава, когато ерлотиниб се комбинира с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. азолови антимиотици (напр. кетоназол, итраконазол, вориконазол), протеазни инхибитори, еритромицин или кларитромицин. Ако е необходимо, дозата на ерлотиниб трябва да се намали, особено при поява на токсичност.

Мощните индуктори на активността на CYP3A4 засилват метаболизма на ерлотиниб и значимо намаляват плазмените му концентрации. При едно клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб и рифампицин (600 mg перорално, веднъж дневно в продължение на 7 дни), мощен индуктор на CYP3A4, е довело до 69% намаление на медианата AUC на ерлотиниб. Едновременното приложение на рифампицин с еднократна доза от 450 mg ерлотиниб довело до средна експозиция на ерлотиниб (AUC) 57,5% от тази след 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, които се нуждаят от едновременно лечение с ерлотиниб мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин, трябва да се обмисли увеличение на дозата до 300 mg, като внимателно се следи за безопасността (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*). Комбинирането на мощни активни вещества с ерлотиниб трябва да става предпазливо. Когато е възможно, трябва да се има предвид алтернативно лечение без мощна индуцираща активност по отношение на CYP3A4.

Ерлотиниб и кумаринови антикоагуланти:



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 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 едно проучване на фармакокинетичните взаимодействия показват значимо намаление от 2,8 -, 1,5- и 9- пъти на AUC_{inf}, C_{max} и плазмената концентрация след 24 часа, съответно след приложение на ерлотиниб при пушачи, в сравнение с непушачите (вж. точка 5.2). 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 проучването CURRENTS не са установени доказателства за полза от по-висока доза ерлотиниб от 300 mg в сравнение с препоръчителната доза от 150 mg при активни пушачи. Данните за безопасност са сравними между дозите от 300 mg и 150 mg; въпреки това, има числово увеличение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациенти, 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 на Р-гликопротеина, преносител на активни вещества. Едновременното приложение на инхибитори на Рgp, 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. Трябва да се внимава в такива ситуации.

Ерлотиниб и лекарствени продукти, които променят рН:

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при рН над 5. Лекарствените продукти, които променят рН на горните отдели на стомашно-чревния тракт (СЧ), 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, понижава 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 лекарствени средства да компенсира това намаляване на експозицията. Когато ерлотиниб обаче се дозира, разпределен във времето, 2 часа преди или 10 часа след ранитидин 150 mg два пъти дневно, експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималните концентрации [C_{max}] се понижават съответно 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 нива. В обобщение, 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. При едно клинично проучване едновременната употреба на ерлотиниб с карбоплатин и паклитаксел води до повишаване на общата AUC_{0-48} 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 бъбречното 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 проучванията при плъхове и зайци са показали 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 Сандоз. Трябва да се използва ефективна контрацепция по време на и най-малко 2 седмици след лечението. Лечението при бременни жени трябва да продължи само ако потенциалната полза за майката надхвърля риска за фетуса.

Кърмене:

Не е известно дали ерлотиниб се екскретира с кърмата при човека. Не са провеждани проучвания за оценка на влиянието на ерлотиниб върху производството на мляко или неговото присъствие в кърмата. Тъй като потенциала за вреда върху кърмачето е неизвестен, майките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят, докато приемат Ерлотиниб Сандоз и поне 2 седмици след последната доза.

Фертилитет:

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета. Не може обаче да се изключи нежелан ефект върху фертилитета, тъй като проучванията при животни са показали 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 на безопасност:



Оценката на безопасността на ерлотиниб се основава на данните на повече от 1500 пациенти, лекувани с поне една доза от 150 mg монотерапия с ерлотиниб и повече от 300 пациенти, които са получавали ерлотиниб 100 или 150 mg в комбинация с гемцитабин.

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

Първа линия на лечение на пациенти с EGFR мутации:

В едно открито, рандомизирано проучване фаза III, ML 20650, проведено при 154 пациенти, безопасността на ерлотиниб като лечение от първа линия на пациенти с НДКРБД 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 обрив и диария за всички клинични проучвания е налична в точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

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 първа линия на химиотерапия. Тези проучвания са проведени при общо 1532 пациенти с напреднал, рецидивиращ или метастазирал НДКРБД след първа линия стандартна химиотерапия на базата на платина.

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

Лечение от втора линия и последващи:

В едно рандомизирано двойно-сляпо проучване (BR.21; ерлотиниб е прилаган като втора линия на лечение), 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 обрива е 8 дни, а медианата на времето до началото на диарията - 12 дни.

Рак на панкреаса (приложение на Ерлотиниб Сандоз едновременно с гемцитабин):

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

Таблично обобщение на нежеланите реакции:

Честотата на НЛР от клинични изпитвания и в постмаркетингови условия, съобщени при лечение с ерлотиниб самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно - органи класове 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 ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция*



Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Много често</i>	анорексия, намалено тегло
Психични нарушения	
<i>Много често</i>	Депресия
Нарушения на нервната система	
<i>Много често</i>	Невропатия, главоболие
Нарушения на очите	
<i>Много често</i>	Сух кератоконюнктивит
<i>Често</i>	кератит, конюнктивит
<i>Нечесто</i>	промени в миглите*
<i>Много рядко</i>	перфорации на роговицата, улцерации на роговицата, увеит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Много често</i>	диспнеа, кашлица
<i>Често</i>	епистаксис
<i>Нечесто</i>	интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много често</i>	диария*, гадене, повръщане, стоматит, коремна болка, диспепсия, флатуленция
<i>Често</i>	стомашно-чревно кървене*
<i>Нечесто</i>	стомашно-чревни перфорации*
<i>Рядко</i>	чревна пневматоза
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Много често</i>	отклонения в чернодробните функционални тестове*
<i>Рядко</i>	чернодробна недостатъчност*, хепатит
<i>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</i>	остър хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много често</i>	обрив*, сърбеж
<i>Често</i>	алопеция, суха кожа, паронихия, фоликулит, акне/акнеиформен дерматит, кожни фисури
<i>Нечесто</i>	хирзутизъм, промени на веждите, чувствителност или загуба на нокти, леки кожни реакции като хиперпигментация
<i>Рядко</i>	синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия
<i>Много рядко</i>	синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Често</i>	бъбречна недостатъчност
<i>Нечесто</i>	нефрит, протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много често</i>	умора, пирексия, втрисане

* За допълнителна информация вижте точка "Описание на избрани нежелани реакции" по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции:

Обрив



Обривът включва акнеиформен дерматит. Като цяло обривът се проявява като лек или умерен еритематозен и папулопустуларен обрив, който може да се появи или да се влоши в зоните, изложени на слънце. За пациенти, които са изложени на слънце, може да се препоръча защитно облекло и/или използване на слънцезащитни продукти (напр. съдържащи минерали).

Диария

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

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

Проучване	Индикация	Обрив (%)					Диария (%)				
		Степен			Действие		Степен			Действие	
		Всяка	3	4	Прекр ¹	Пром ²	Всяка	3	4	Прекр ¹	Пром ²
ML20650	НДКРБД	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	НДКРБД	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	НДКРБД	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	НДКРБД	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Рак на панкреаса	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Прекратяване

2 Промяна на дозата

Инфекция

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

Промени в миглите

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

Интерстициалната белодробна болест (ИББ)

ИББ включва смъртни случаи при пациенти, получаващи ерлотиниб за лечение на НДКРБД или други авансирани солидни тумори (вж. точка 4.4). По-висока честота е наблюдавана при пациенти в Япония (вж. точка 4.4).

Кървене от стомашно-чревния тракт

Стомашно-чревното кървене включва смъртни случаи (вж. точка 4.4). В клинични проучвания някои случаи са свързани с едновременно приложение на варфарин, а други със съпътстващо приложение на НСПВС (вж. точка 4.5). Стомашно-чревните перфорации също включват смъртни случаи (вж. точка 4.4).

Отклонения в чернодробните функционални тестове

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

Чернодробна недостатъчност

Това включва смъртни случаи. Рискът фактори могат да включват предшестващо чернодробно заболяване или съпътстващи хепатотоксични лекарства (вж. точка 4.4).

Синдром на Stevens - Johnson/Токсична епидермална некролиза

Това включва смъртни 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми:

Единични перорални дози Ерлотиниб Сандоз до 1000 mg ерлотиниб при здрави индивиди и до 1600 mg при пациенти с рак са се понасяли добре. Многократно приложение на дози от 200 mg два пъти дневно при здрави индивиди са се понасяли зле само след няколко дни на приложение. Въз основа на данните от тези проучвания, тежки нежелани реакции, като диария, обрив и вероятно повишена активност на чернодробните аминотрансферази може да възникнат при приложение на продукта в дози по-високи от препоръчителната.

Лечение:

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластичен продукт, протеин киназен инхибитор, АТС код: L01EB02

Механизъм на действие:

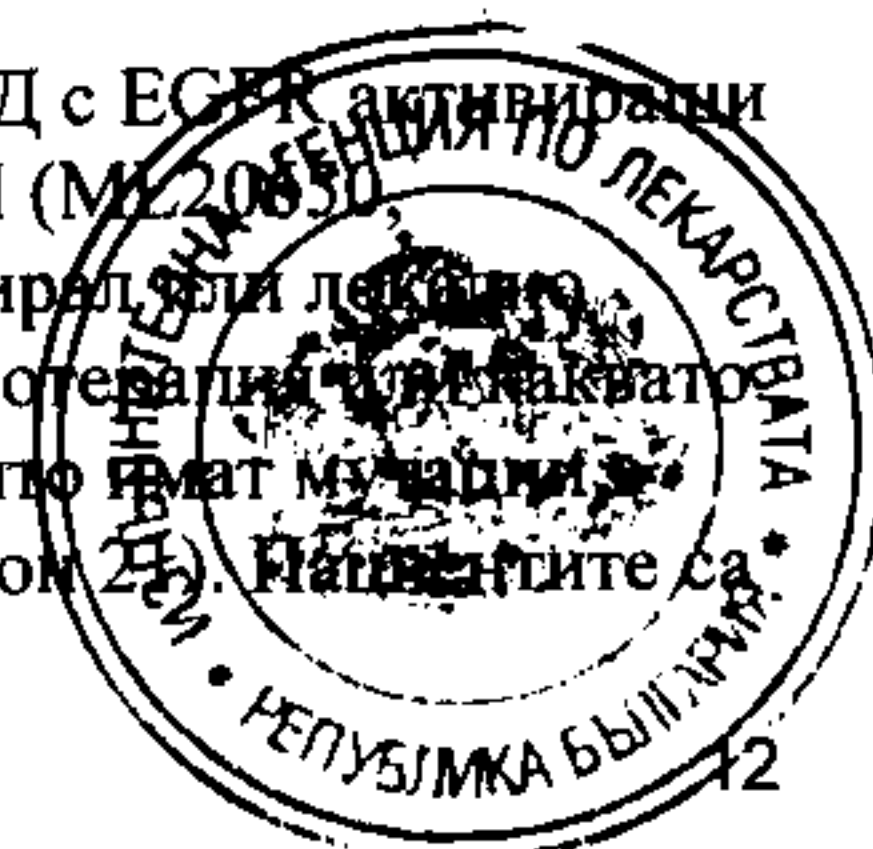
Ерлотиниб е инхибитор на тирозин киназата на рецептора на епидермалния растежен фактор/човешкия рецептор на епидермалния растежен фактор тип 1 (EGFR, известен и като HER1). Ерлотиниб мощно инхибира интрацелуларното фосфорилиране на EGFR. EGFR се експресира върху клетъчната повърхност на нормалните и 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 сигналните пътища на анти-апоптоза и пролиферация. Мощната ефективност на ерлотиниб при блокиране на EGFR-медираното сигнализиране при тези тумори, положителни за EGFR мутация, се отдава на здравото свързване на ерлотиниб с мястото на свързване на АТФ в мутирания киназен домейн на EGFR. Поради блокирането на междинното 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:

Първа линия на лечение на недребноклетъчен рак на белите дробове (НДКРБД) при пациенти с EGFR активиращи мутации (Ерлотиниб Сандоз приложен като монотерапия)

Ефикасността на ерлотиниб като лечение от първа линия на пациенти с НДКРБД с EGFR активиращи мутации е доказана в едно рандомизирано, открито клинично изпитване фаза III (ML200850, EURLAC). Това проучване е проведено при пациенти от бялата раса с метастазирал или прогресирал напреднал НДКРБД (стадий IIIB и IV), които не са получавали преди това химиотерапия и да е системна противотуморна терапия за своето напреднало заболяване и които имат мутации в домейна на тирозин киназата на EGFR (делеция на екзон 19 или мутация на екзон 21). Пациентите са



рандомизирани 1:1 за получаване на ерлотиниб 150 mg дневно или до 4 цикъла дублетна химиотерапия на базата на платина.
Първичната крайна точка е ПБП, оценена от изследователя. Резултатите от ефикасността са обобщени в Таблица 3.

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

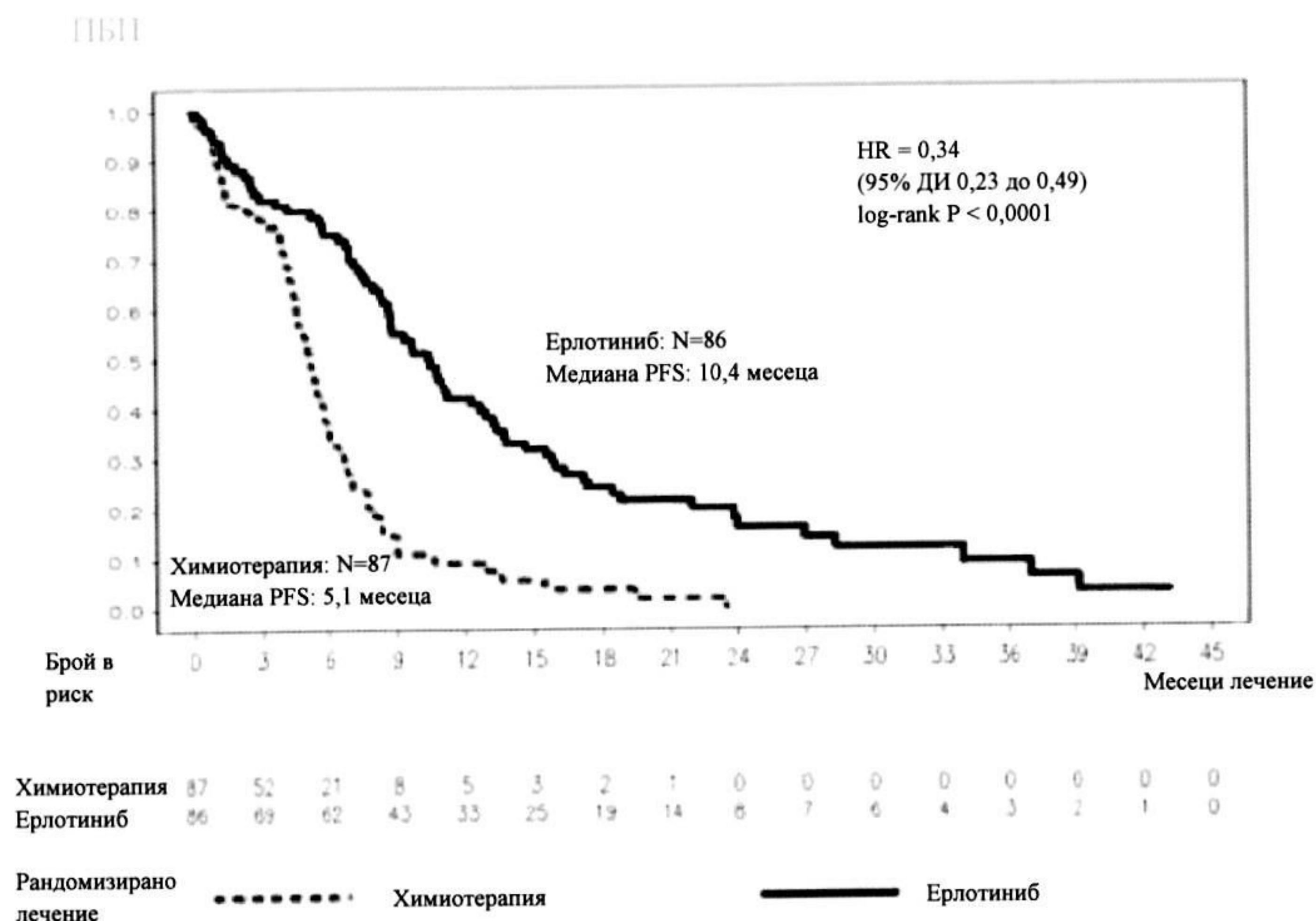


Таблица 3: Резултати от ефикасността на ерлотиниб сравнено с химиотерапия при изпитване ML20650 (EURTAC)

		Ерлотиниб	Химиотерапия	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стойност
Предварителен планиран междинен анализ (35% ОП зрялост) (n=153)		n=77	n=76		
	Първична крайна точка: Преживяемост без прогресия (ПБП, медиана в месеци)*	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Оценка от изследователя**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
Крайна дата: август 2010	Независим преглед**				
	Най-добро ниво на отговор (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Обща преживяемост (ОП) (месеци)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,34]	p=0,4170
Експлоративен анализ (40% ОП		n=86	n=87		
	ПБП (медиана в месеци),	9,7	5,2	0,34 [0,21-0,54]	p<0,0001



зрялост) (n=173)	Оценка на изследователя				
Крайна дата: януари 2011	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
Актуали- зиран анализ (62% ОП зрялост) (n=173)		n=86	n=87		
	ПБП (медиана в месеци)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
Крайна дата: април 2012	ОП*** (месеци)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=пълен отговор; PR=частичен отговор

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

** Обща съгласувана честота между изследователя и IRC оценка е била 70%

*** Наблюдавана е висока степен на кръстосване при 82% от пациентите в рамото с химиотерапия, които получават допълваща терапия с EGFR тирозин-киназен инхибитор и всички, с изключение на двама пациенти са приемали в допълнение ерлотиниб.

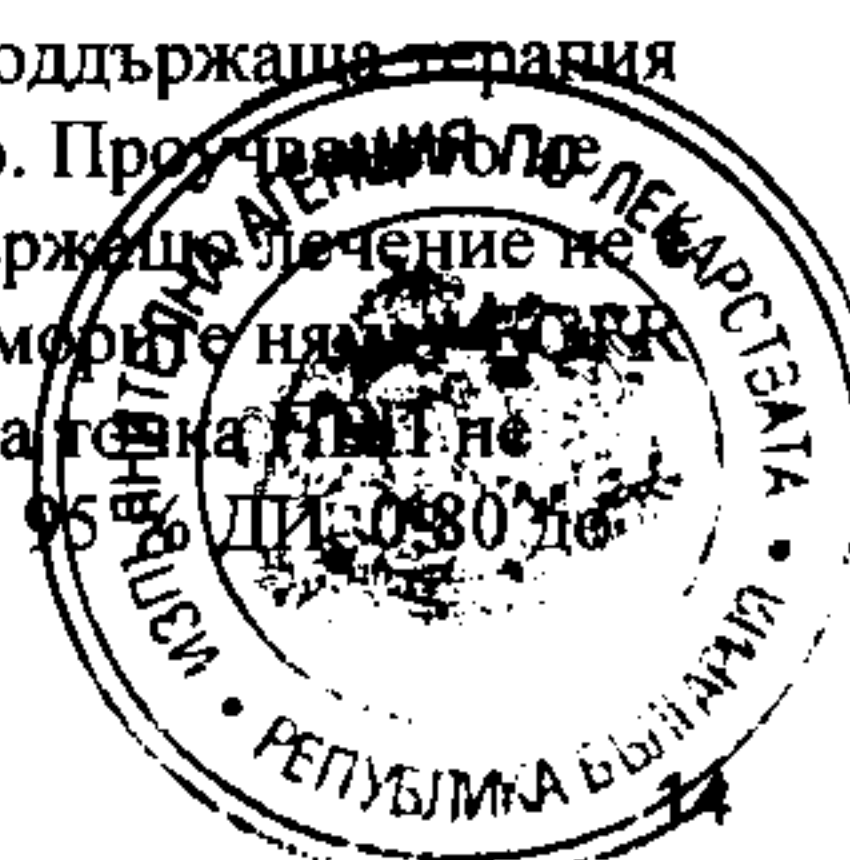
Поддържащо лечение на НДКРБД след първа линия химиотерапия (Ерлотиниб Сандоз приложен като монотерапия)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб като поддържащо лечение след първа линия на химиотерапия при НДКРБД са изследвани при едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BO18192, SATURN). Това проучване е проведено при 889 пациенти с локално напреднал или метастазирал НДКРБД, който не е прогресирал след 4 цикъла на химиотерапия на базата на платина. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на ерлотиниб 150 mg или плацебо веднъж дневно перорално до прогресия на заболяването. Първичната крайна точка на проучването е включвала преживяемост без прогресия (ПБП) 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 точка на ПБП (HR= 0,71 p< 0,0001) и вторичната крайна точка ОП (HR= 0,81 p=0,0088). Най-голяма полза обаче е наблюдавана в предварително определения експлораторен анализ при пациенти с EGFR активиращи мутации (n= 49), като е показана значителна полза по отношение на ПБП (HR=0,10, 95% ДИ, 0,04 до 0,25; p<0,0001) и общата преживяемост HR от 0,83 (95% ДИ, 0,34 до 2,02). 67% от пациентите на плацебо в подгрупата, положителна за EGFR мутации, са получили втора и последващи линии на лечение с EGFR-ТКИ.

Проучването BO25460 (IUNO) е проведено при 643 пациенти с напреднал НДКРБД, 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 първа линия на поддържаща терапия с ерлотиниб спрямо ерлотиниб, приложен по време на прогресия на заболяването. Проучването не постига първичната си крайна точка. ОП на ерлотиниб при първа линия на поддържащо лечение не е по-висока от ерлотиниб като втора линия на лечение при пациенти, при които туморите нямат EGFR активираща мутация (HR= 1,02, 95% ДИ, 0,85 до 1,22, p=0,82). Вторичната крайна точка ПБП не показва разлика между ерлотиниб и плацебо при поддържащо лечение (HR=0,94, 95% ДИ, 0,80 до 1,11; p=0,48).



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

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

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб като втора/трета линия на лечение са доказани в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BR.21), при 731 пациенти с локално напреднал или метастазирал НДКРБД след неуспех на поне една схема на химиотерапия. Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават перорално ерлотиниб 150 mg или плацебо веднъж дневно. Крайните точки на проучването включват обща преживяемост, преживяемост без прогресиране на заболяването (ПБП), степен на отговор, продължителност на отговора, време до влошаване на симптомите, свързани с белодробния рак (кашлица, диспнея и болка), и безопасност. Първичната крайна точка 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 (СП) на ECOG - 2, а 9% са имали на изходно ниво СП на ECOG - 3. Деветдесет и три процента и 92 % от всички пациенти в групите с ерлотиниб и плацебо съответно, 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 риск (HR) по отношение на смърт в групата с ерлотиниб в сравнение с групата с плацебо е 0,73 (95% ДИ, 0,60 до 0,87) ($p = 0,001$). Процентът на живите пациенти на 12-ия месец е съответно 31,2% и 21,5%, за групата с ерлотиниб и плацебо. Медианата на обща преживяемост е 6,7 месеца в групата с ерлотиниб (95% ДИ, 5,5 до 7,8 месеца) в сравнение с 4,7 месеца в групата с плацебо (95% ДИ, 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 СП (ECOG) от 2-3 (HR = 0,77, 95% ДИ 0,6-1,0) или 0-1 (HR = 0,73, 95% ДИ 0,6-0,9), мъже (HR = 0,76, 95% ДИ 0,6-0,9) или жени (HR = 0,80, 95% ДИ 0,6-1,1), пациенти < 65-годишна възраст (HR = 0,75, 95% ДИ 0,6-0,9) или по-възрастни пациенти (HR = 0,79, 95% ДИ 0,6-1,0), пациенти с една предшестваща схема на лечение (HR = 0,76, 95% ДИ 0,6-1,0) или с повече от една предшестваща схема на лечение (HR = 0,75, 95% ДИ 0,6-1,0), пациенти от бялата раса (HR = 0,79, 95% ДИ 0,6-1,0) или азиатци (HR = 0,61, 95% ДИ 0,4-1,0), пациенти с аденокарцином (HR = 0,71, 95% ДИ 0,6-0,9) или сквамозноклетъчен карцином (HR = 0,67, 95% ДИ 0,5-0,9), но не и при пациенти с други хистологични находки (HR 1,04, 95% ДИ 0,7-1,5), пациенти в стадий IV на заболяването в момента на диагностицирането му (HR = 0,92, 95% ДИ 0,7-1,2) или заболяване < стадий IV в момента на диагностицирането му (HR = 0,65, 95% ДИ 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% ДИ 0,28-0,64) в сравнение с настоящи или бивши пушачи (HR = 0,87, 95% ДИ 0,71-1,05).

При 45% от пациентите с известен статус на експресия на EGFR коефициентът на риск е 0,68 (95% ДИ 0,49-0,94) при пациентите с EGFR-положителни тумори и 0,93 (95% ДИ 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 коефициентът на риск е 0,77 (95% ДИ 0,61-0,98).

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

Степента на обективен отговор по RECIST в групата с ерлотиниб е 8,9% (95% ДИ, 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 стабилно заболяване 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 обективен туморен отговор (по RECIST). Това личи от рисковия коефициент за смъртност от 0,82 (95% ДИ, 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 (средна стойност от 38 опаковки) с локално напреднал или метастатичен NSCLC във втората линия след неуспех на химиотерапия, дозата ерлотиниб от 300 mg не демонстрира полза от PFS спрямо препоръчителната доза (7,00 спрямо 6,86 седмици, съответно).

Вторичните крайни точки за ефикасност са в съответствие с първичната крайна точка и не е установена разлика за OS между пациенти, 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 от 300 mg и 150 mg; въпреки това, има числово увеличение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациенти, получаващи по-високата доза ерлотиниб. Въз основа на данните от проучването CURRENTS не са установени доказателства за полза от по-висока доза ерлотиниб от 300 mg в сравнение с препоръчителната доза от 150 mg при активни пушачи.

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

Рак на панкреаса (приложение на Ерлотиниб Сандоз едновременно с гемцитабин в проучването PA.3)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб в комбинация с гемцитабин като първа линия на лечение са оценени в едно 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 IV (1000 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 на дозиране 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 точка 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:

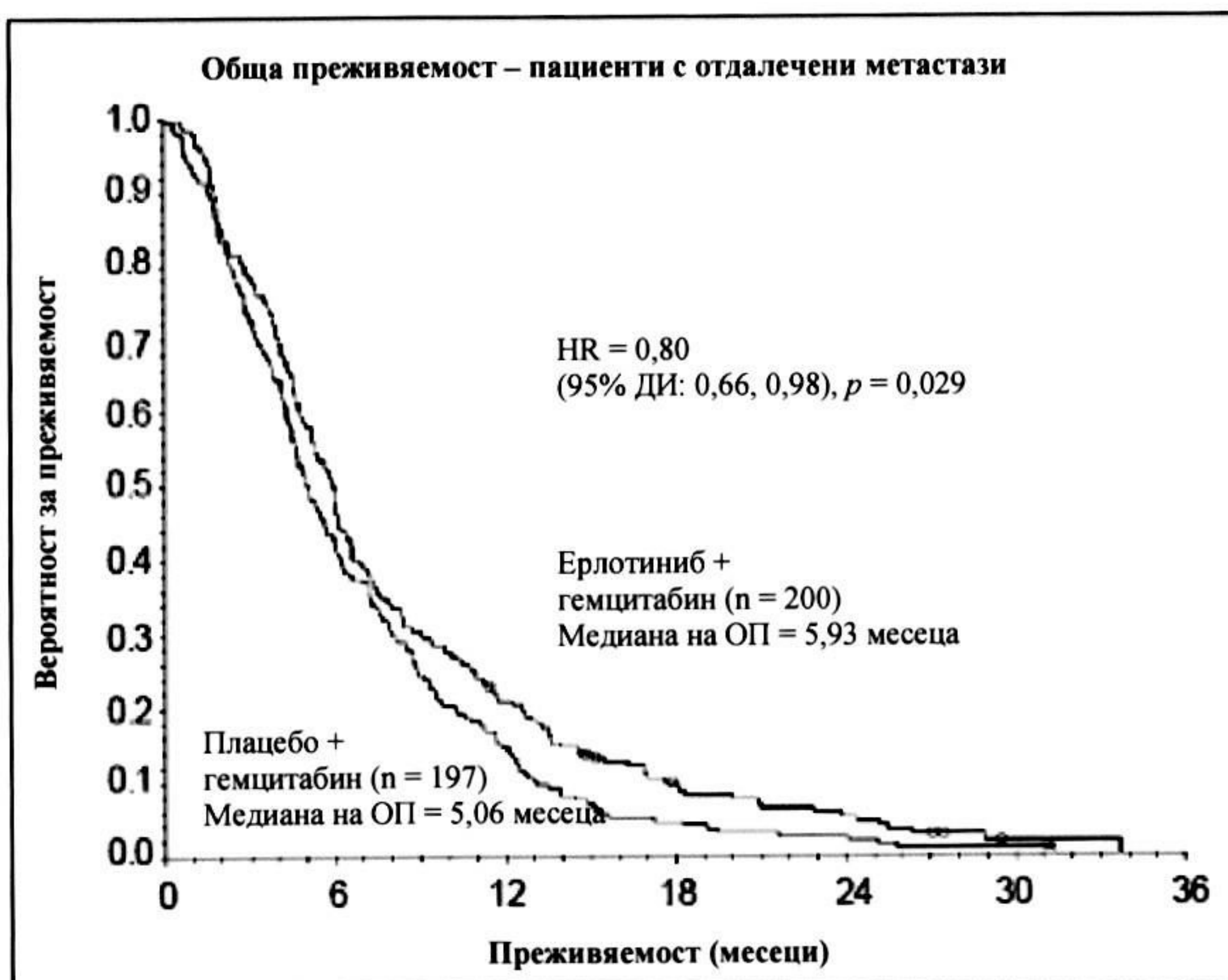
Изходни резултати	Ерлотиниб	Плацебо
Жени	51%	44%
Изходен статус на представяне на ECOG (СП) = 0	31%	32%
Изходен статус на представяне на ECOG (СП) = 1	51%	51%
Изходен статус на представяне на ECOG (СП) = 2	17%	16%
Метастазирало заболяване в началото	77%	76%



Преживяемостта е оценявана в рандомизираната (*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)	ДИ на Δ	HR	ДИ на HR	P- стойност
Обща популация							
Медиана на обща 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 добро общо състояние) могат да получат повече полза от лечението с ерлотиниб. Ползата се обуславя предимно от наличието на нисък скор на интензивност на болката.

Според 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 ОП 7,2 месеца в сравнение с 5 месеца, HR:0,61).

90% от пациентите, лекувани с ерлотиниб, развиват 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 рак на белите дробове и рак на панкреаса (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение, максимални плазмени нива на ерлотиниб се получават 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 едно проучване при 4 пациенти (3 с недребноклетъчен рак на белия дроб [НДКРБД] и 1 с рак на ларинкса), приемали перорално 150 mg дневно ерлотиниб, туморните проби при оперативното отстраняване на ден 9 от лечението са показали средни концентрации на ерлотиниб в тумора 1185 ng/g тъкан. Това отговаря на общо средно 63% (граница 5-161%) от наблюдаваните максимални плазмени концентрации в стационарно състояние. Първичните активни метаболити са присъствали в тумора в средни концентрации 160 ng/g тъкан, което отговаря на общо средно 113% (граница 88-185%) от наблюдаваните максимални плазмени концентрации в стационарно състояние.



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 кисел гликопротеин (AAG).

Биотрансформация:

При човека 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.

Първичните 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 нива <10% от тези на ерлотиниб и показват подобни фармакокинетични свойства 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 само 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 от пациента, които корелират с фармакокинетиката на ерлотиниб, са общ серумен билирубин, AAG и тютюнопушене в момента. Повишените серумни концентрации на общия билирубин и концентрациите на AAG 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 пушещи в момента здрави индивиди, приемали еднократна перорална доза от 150 mg ерлотиниб. Геометричната средна стойност на C_{max} е 1056 ng/mL при непушачите и 689 ng/mL при пушачите със средно съотношение за пушачи към непушачи от 65,2% (95% ДИ: 44,3 до 95,9, $p = 0,031$). Геометричната средна стойност на AUC_{0-inf} е 18726 ng•h/mL при непушачите и 6718 ng•h/mL при пушачите със средно съотношение от 35,9% (95% ДИ: 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% ДИ: 4,82 до 30,2, $p = 0,0001$).

В основното проучване във фаза III при НДКРБД, настоящите пушачи са постигнали най-ниска плазмена концентрация на ерлотиниб в стационарно състояние 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 придружава от 24-процентно повишение на привидния плазмен клирънс на ерлотиниб. В едно проучване фаза I с покачващи се дози при пациенти с НДКРБД, 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 0,65 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 опиат 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 приемали ерлотиниб плюс гемцитабин. Този анализ показва, че ковариантите, които имат отношение към клирънса на ерлотиниб при пациентите от панкреатичното проучване, са подобни на тези, наблюдавани в предишния фармакокинетичен анализ при прилагане само на едно лекарство. Не са установени нови ковариантни ефекти. Едновременното 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 (скор 7-9 по Child-Pugh), геометричната средна стойност на AUC_{0-1} и C_{max} на ерлотиниб е съответно 27000 ng•h/mL и 805 ng/mL, в сравнение с 29300 ng•h/mL и 1090 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 клинично значима. Няма данни относно влиянието на тежка чернодробна дисфункция върху фармакокинетиката на ерлотиниб. При популационния фармакокинетичен анализ повишените серумни концентрации на общия билирубин са били свързани с по-бавна скорост на клирънс на ерлотиниб.

Бъбречно увреждане

Ерлотиниб и неговите метаболити не се екскретират в значително количество през бъбреците, като под 9% от еднократната доза се екскретира с урината. При 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/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите при хронично третиране, наблюдавани при най-малко един животински вид или проучване, включват ефекти върху роговицата (атрофия, улцерация), кожата (фоликуларна дегенерация и възпаление, зачервяване и алопекция), 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). Броят на червените кръвни клетки е бил намален, а на белите кръвни клетки, предимно неутрофилите – увеличен. 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 тестовите 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 при плъховете 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

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Магнезиев стеарат (E470b)

Покритие:

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1), тип А

Натриев хидрогенкарбонат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в блистери от алуминий-OPA/Alu/PVC и поставени в картонени опаковки.

Видове опаковки:

30 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ерлотиниб Сандоз 100 mg Рег.№ 20170253
Ерлотиниб Сандоз 150 mg Рег.№ 20170254

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

Дата на първо разрешаване: 04.08.2017
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2024

