

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Erlotinib/Teva/B.V. 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Erlotinib/Teva B.V. 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ερλοτινίμπης (ως ερλοτινίμπη υδροχλωρική).

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ερλοτινίμπης (ως ερλοτινίμπη υδροχλωρική).

### Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 100 mg περιέχει 83,8 mg λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg περιέχει 125,7 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε στην παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Erlotinib/Teva B.V. 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mm, με την ένδειξη A116 χαραγμένη στη μία πλευρά.

Erlotinib/Teva B.V. 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 11 mm, με την ένδειξη A127 χαραγμένη στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Το Erlotinib/Teva B.V. ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR.

Το Erlotinib/Teva B.V. επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία συντήρησης εναλλαγής (switch maintenance) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR και σταθερή νόσο μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής.

Το Erlotinib/Teva B.V. επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος. Σε ασθενείς με όγκους χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR, το Erlotinib/Teva B.V. ενδείκνυται όταν άλλες θεραπευτικές επιλογές δεν θεωρούνται κατάλληλες.

Όταν συνταγογραφείται το Erlotinib/Teva B.V., θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες που σχετίζονται με παρατεταμένη επιβίωση.

Δεν έχει καταδειχθεί όφελος επιβίωσης ή άλλες κλινικά σημαντικές επιδράσεις από την αγωγή σε ασθενείς με υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)-IHC αρνητικούς όγκους (βλ.

παράγραφο 5.1).

### Καρκίνος του παγκρέατος

Το Erlotinib/Teva B.V. σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος.

Όταν συνταγογραφείται το Erlotinib/Teva B.V., οι παράγοντες που σχετίζονται με παρατεταμένη επιβίωση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Δεν έχει δειχθεί όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η αγωγή με Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

### Ασθενείς με Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα:

Η δοκιμασία της μετάλλαξης στον EGFR θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.1).

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Erlotinib/Teva B.V. είναι 150 mg τα οποία λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από τη λήψη φαγητού.

### Ασθενείς με Καρκίνο του Παγκρέατος

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Erlotinib/Teva B.V. είναι 100 mg τα οποία λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από τη λήψη φαγητού, σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη (βλ. την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) της γεμισιταβίνης για την ένδειξη του καρκίνου του παγκρέατος). Σε ασθενείς που δεν εκδηλώνουν εξάνθημα εντός των πρώτων 4-8 εβδομάδων θεραπείας, θα πρέπει να επανεξετάζεται η περαιτέρω χορήγηση θεραπείας με Erlotinib/Teva B.V. (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης, η δόση θα πρέπει να μειωθεί ανά 50 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Erlotinib/Teva B.V. διατίθεται σε περιεκτικότητες των 100 mg και 150 mg.

Η ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων και τροποποιητών του CYP3A4 μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ηπατική Δυσλειτουργία

Η ερλοτινίμη αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης με τη χολή. Αν και η έκθεση στην ερλοτινίμη ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κλίμακα Child Pugh 7-9) συγκριτικά με ασθενείς με επαρκή ηπατική λειτουργία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Erlotinib/Teva B.V. σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης δόσης ή διακοπής του Erlotinib/Teva B.V. αν εκδηλωθούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (AST/SGOT και ALT/SGPT > 5 x ULN). Δεν συνιστάται η χρήση του Erlotinib/Teva B.V. σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

### Νεφρική Δυσλειτουργία

Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συγκέντρωση κρεατινίνης ορού >1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο). Με βάση φαρμακοκινητικά στοιχεία, δεν φαίνεται να χρειάζεται προσαρμογή των δόσεων σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν συνιστάται η χρήση του Erlotinib/Teva B.V. σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης για τις εγκεκριμένες ενδείξεις σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Δεν συνιστάται η χρήση του Erlotinib/Teva B.V. σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### Καπνιστές

Το κάπνισμα έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την έκθεση στην ερλοτινίμη από 50-60%. Η ανώτατη ανεκτή δόση της ερλοτινίμης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που καπνίζουν ήταν 300 mg. Η δόση των 300mg δεν κατέδειξε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από αποτυχία της χημειοθεραπείας σε σχέση με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σε ασθενείς που συνεχίζουν το κάπνισμα. Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δόσεων 300 mg και 150 mg. Ωστόσο, υπήρξε αριθμητική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξανθήματος, διάμεσης πνευμονοπάθειας και διάρροιας, σε ασθενείς που έλαβαν την υψηλότερη δόση ερλοτινίμης. Θα πρέπει να συνιστάται στους καπνιστές η διακοπή του καπνίσματος (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Εκτίμηση της κατάστασης μεταλλάξεων του EGFR

Όταν αξιολογείται η χρήση της ερλοτινίμης ως πρώτης γραμμής θεραπεία ή συντήρηση για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται η κατάσταση μεταλλάξεων του EGFR ενός ασθενούς.

Μια έγκυρη, τεκμηριωμένη, αξιόπιστη και ευαίσθητη δοκιμασία με προκαθορισμένο όριο θετικότητας και αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης μεταλλάξεων του EGFR, χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου που προέρχεται από δείγμα ιστού είτε ελεύθερο DNA κυκλοφορίας (cfDNA) που λαμβάνεται από δείγμα αίματος (πλάσμα), θα πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τοπική ιατρική πρακτική.

Αν χρησιμοποιείται δοκιμασία cfDNA με βάση το πλάσμα και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό για τις ενεργοποιητικές μεταλλάξεις, πραγματοποιήστε δοκιμασία ιστού όποτε είναι δυνατόν λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων από μια δοκιμασία με βάση το πλάσμα.

### Καπνιστές

Οι καπνιστές πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το κάπνισμα, αφού οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ερλοτινίμης είναι μειωμένες στους καπνιστές συγκριτικά με των μη-καπνιστών. Ο βαθμός μείωσης πιθανόν να είναι κλινικά σημαντικός (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5, 5.1 και 5.2).

### Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Έχουν όχι συχνά αναφερθεί περιστατικά συμβαμάτων τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας (Interstitial Lung Disease-like, ILD-like) συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς που έλαβαν ερλοτινίμη για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), του καρκίνου του παγκρέατος ή άλλων προχωρημένων συμπαγών όγκων. Στη βασική μελέτη BR.21 στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η επίπτωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας (0,8%) ήταν η ίδια και στις ομάδες υπό εικονικό φάρμακο και στις ομάδες υπό ερλοτινίμη. Σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών του ΜΜΚΠ (εξαιρουμένων των μελετών φάσης I και μελετών φάσης II μονού σκέλους λόγω έλλειψης ομάδων ελέγχου), η επίπτωση των συμβαμάτων τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,9% στην ερλοτινίμη συγκριτικά με 0,4% στους ασθενείς στις ομάδες ελέγχου. Στη μελέτη για τον καρκίνο

του παγκρέατος σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, η επίπτωση των συμβαμάτων τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 2,5% στην ομάδα υπό ερλοτινίμη συν γεμισιταβίνη έναντι 0,4% στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν γεμισιταβίνη. Οι αναφερθείσες διαγνώσεις σε ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν υποψίες ότι είχαν συμβάματα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας, συμπεριλάμβαναν πνευμονίτιδα, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία, πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία, διάμεση πνευμονία, διάμεση πνευμονοπάθεια, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, πνευμονική ίνωση, Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), κυψελίτιδα και διήθηση πνεύμονα. Τα συμπτώματα άρχισαν από λίγες ημέρες έως μερικούς μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας με ερλοτινίμη. Ήταν συνοί οι συγχυτικοί ή συνεργικοί παράγοντες όπως η ταυτόχρονη ή προηγούμενη χημειοθεραπεία, η προηγούμενη ακτινοθεραπεία, η προϋπάρχουσα παρεγχυματική πνευμονοπάθεια, η μεταστατική πνευμονοπάθεια ή οι πνευμονικές λοιμώξεις. Παρατηρείται υψηλότερη επίπτωση διάμεσης πνευμονοπάθειας (περίπου 5% με ποσοστό θνησιμότητας 1,5%) μεταξύ των ασθενών σε μελέτες που διεξήχθησαν στην Ιαπωνία.

Σε ασθενείς που εκδηλώνουν οξεία έναρξη νέων και/ή προοδευτικά ανεξήγητων πνευμονικών συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, βήχας και πυρετός, η θεραπεία με Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να διακοπεί έως την εκτίμηση της διάγνωσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με ερλοτινίμη και γεμισιταβίνη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την πιθανότητα να αναπτύξουν τοξικότητα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας. Εάν διαγνωστεί διάμεση πνευμονοπάθεια, το Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αγωγή όπως είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Διάρροια, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια

Έχει εκδηλωθεί διάρροια (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων πολύ σπάνιων περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση) σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών που λαμβάνουν ερλοτινίμη και η μέτρια ή σοβαρή διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπιστεί π.χ. με λοπεραμίδη. Σε ορισμένα περιστατικά μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης. Στις κλινικές μελέτες οι δόσεις μειώθηκαν ανά 50 mg. Οι μειώσεις των δόσεων ανά 25 mg δεν έχουν διερευνηθεί. Στην περίπτωση σοβαρής ή εμμένουσας διάρροιας, ναυτίας, ανορεξίας ή εμέτου που συσχετίζεται με αφυδάτωση, η θεραπεία με ερλοτινίμη θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για να αντιμετωπιστεί η αφυδάτωση (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για υποκαλιαιμία και νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση). Ορισμένες περιπτώσεις αποδόθηκαν δευτερευόντως στη σοβαρή αφυδάτωση λόγω της διάρροιας, του εμέτου και/ή της ανορεξίας, ενώ άλλες στη συγχρόνηση με χημειοθεραπεία. Σε πιο σοβαρές ή εμμένουσες καταστάσεις διάρροιας ή σε 5 καταστάσεις που οδηγούν σε αφυδάτωση, κυρίως σε ομάδες ασθενών με επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου (ιδιαίτερα συγχρονηγούμενη χημειοθεραπεία και άλλα φάρμακα, συμπτώματα ή ασθένειες ή άλλες προδιαθεσικές συνθήκες συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας), η θεραπεία με Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να διακόπτεται και θα πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα προκειμένου να ενυδατωθούν εντατικά οι ασθενείς ενδοφλεβίως. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και οι ηλεκτρολύτες στον ορό συμπεριλαμβανομένου του καλίου σε ασθενείς με κίνδυνο αφυδάτωσης.

#### Ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια χρήσης με ερλοτινίμη. Συγχυτικοί παράγοντες συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ταυτόχρονες ηπατοτοξικές θεραπείες. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο περιοδικός έλεγχος λειτουργίας του ήπατος. Η δόση του Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να διακόπτεται εφόσον οι μεταβολές στην ηπατική λειτουργία είναι σοβαρές (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Erlotinib/Teva B.V. δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### Γαστρεντερική διάτρηση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ερλοτινίμη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικής διάτρησης, η οποία δεν παρατηρήθηκε συχνά (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαγγειογενετικούς παράγοντες,

κορτικοστεροειδή, ΜΣΑΦ και/ή χημειοθεραπεία που βασίζεται σε ταξάνες ή όσοι έχουν προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους ή εκκολπωματική νόσο, έχουν αυξημένο κίνδυνο. Το Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν γαστρεντερική διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Πομφολυγώδεις και αποφολιδωτικές διαταραχές του δέρματος

Έχουν αναφερθεί πομφολυγώδεις, φλύκταινες και αποφολιδωτικές καταστάσεις του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, οι οποίες σε κάποιες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή να διακόπτεται μόνιμα εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν σοβαρές πομφολυγώδεις, φλύκταινες ή αποφολιδωτικές καταστάσεις. Οι ασθενείς με πομφολυγώδεις και αποφολιδωτικές διαταραχές του δέρματος θα πρέπει να ελέγχονται για δερματική λοίμωξη και να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες οδηγίες διαχείρισης.

#### Οπτικές διαταραχές

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν κερατίτιδα, όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως, θامπή όραση, πόνος του οφθαλμού και / ή εξέρυθροι οφθαλμοί θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως σε έναν ειδικό οφθαλμίατρο. Αν η διάγνωση της ελκώδους κερατίτιδας επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή μόνιμα. Αν διαγνωστεί κερατίτιδα, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της θεραπείας. Το Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κερατίτιδας, ελκώδους κερατίτιδας ή σοβαρής ξηροφθαλμίας. Η χρήση φακών επαφής είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για κερατίτιδα και εξέλκωση. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις διάτρησης του κερατοειδούς ή εξέλκωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ερλοτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης, ενώ ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα. Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη αγωγή με παράγοντες αυτού του τύπου (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Η ερλοτινίμη χαρακτηρίζεται από μείωση της διαλυτότητας σε pH μεγαλύτερο του 5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία μεταβάλλεται το pH του άνω γαστρεντερικού σωλήνα, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, οι ανταγωνιστές H<sub>2</sub> και τα αντιόξινα, πιθανόν να μεταβάλλουν τη διαλυτότητα της ερλοτινίμης και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητά της. Η αύξηση της δόσης της ερλοτινίμης, όταν συγχρησιμοποιείται με παράγοντες αυτού του τύπου δεν είναι πιθανόν να αντισταθμίσει τη μείωση στην έκθεση. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός της ερλοτινίμης με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Οι επιδράσεις της ταυτόχρονης χορήγησης της ερλοτινίμης με ανταγωνιστές H<sub>2</sub> και αντιόξινα είναι άγνωστες. Ωστόσο, η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας είναι πιθανή. Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση με αυτούς τους συνδυασμούς θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εφόσον η χρήση των αντιόξινων κρίνεται απαραίτητη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erlotinib/Teva B.V., θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή δύο ώρες μετά την καθημερινή δόση του Erlotinib/Teva B.V.

#### Έκδοχο(α)

##### Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας της λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

##### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

##### Ερλοτινίμη και άλλα υποστρώματα του CYP

Η ερλοτινίμη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP1A1 και μέτριος αναστολέας των CYP3A4 και CYP2C8, καθώς και ισχυρός αναστολέας της γλυκουρονιδίωσης από UGT1A1 *in vitro*.

Είναι άγνωστη η σημασία, από άποψη φυσιολογίας, της ισχυρής αναστολής του CYP1A1 εξαιτίας της πολύ περιορισμένης έκφρασης του CYP1A1 στους ιστούς του ανθρώπου.

Όταν η ερλοτινίμη συγχωρηγήθηκε με σιπροφλοξασίνη, ένα μέτριο αναστολέα CYP1A2, η έκθεση στην ερλοτινίμη [AUC] αυξήθηκε σημαντικά σε ποσοστό έως 39%, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στη  $C_{max}$ . Ομοίως, η έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη αυξήθηκε σε ποσοστό περίπου έως 60% και 48% για την AUC και τη  $C_{max}$ , αντίστοιχα. Η κλινική συσχέτιση αυτής της αύξησης δεν έχει καταδειχθεί. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η σιπροφλοξασίνη ή οι ισχυροί αναστολείς CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη) συνδυάζονται με την ερλοτινίμη. Εφόσον παρατηρηθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ερλοτινίμη, η δόση της ερλοτινίμης πιθανόν να μειωθεί.

Η προηγούμενη θεραπεία ή η ταυτόχρονη χορήγηση με ερλοτινίμη δεν μετέβαλε την κάθαρση των πρωτότυπων υποστρωμάτων CYP3A4, της μιδαζολάμης και της ερυθρομυκίνης, όμως έδειξε ότι μειώνει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της μιδαζολάμης έως και 24%. Σε μία άλλη κλινική μελέτη, καταδείχθηκε ότι η ερλοτινίμη δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική του συγχωρηγούμενου υποστρώματος του CYP3A4/2C8, της πακλιταξέλης. Επομένως, σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την κάθαρση άλλων υποστρωμάτων CYP3A4 δεν είναι πιθανές.

Η αναστολή της γλυκουρονιδίωσης μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του UGT1A1 και η κάθαρσή τους γίνεται αποκλειστικά μέσω αυτής της οδού. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα έκφρασης του UGT1A1 ή γενετικές διαταραχές γλυκουρονιδίωσης (π.χ. νόσος Gilbert) ενδέχεται να καταδείξουν υψηλές συγκεντρώσεις χολερυθρίνης στον ορό και πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Η ερλοτινίμη μεταβολίζεται στους ανθρώπους στο ήπαρ από τα ηπατικά κυτοχρώματα, κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερη έκταση από το CYP1A2. Εξω-ηπατικός μεταβολισμός από το CYP3A4 στο έντερο, από το CYP1A1 στον πνεύμονα και από το CYP1B1 στον ιστό του όγκου, μπορεί επίσης να συμβάλλει στη μεταβολική κάθαρση της ερλοτινίμης. Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν με δραστικές ουσίες οι οποίες είτε μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα, είτε είναι αναστολείς ή επαγωγείς αυτών των ενζύμων.

Ισχυροί αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 μειώνουν τον μεταβολισμό της ερλοτινίμης και αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ερλοτινίμης στο πλάσμα. Σε μία κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση ερλοτινίμης με κετοконаζόλη (200 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της έκθεσης σε ερλοτινίμη (86% της AUC και 69% της  $C_{max}$ ). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ερλοτινίμη συνδυάζεται με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, π.χ. τα αντιμυκητιασικά που ανήκουν στις αζόλες (δηλ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη), τους αναστολείς πρωτεάσης, την ερυθρομυκίνη ή την κλαριθρομυκίνη. Εάν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να μειωθεί η δόση της ερλοτινίμης, ιδιαίτερα εάν παρατηρηθεί τοξικότητα.

Ισχυροί επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 αυξάνουν τον μεταβολισμό της ερλοτινίμης και μειώνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ερλοτινίμης στο πλάσμα. Σε μία κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση της ερλοτινίμης με ριφαμπικίνη (600 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μείωση της διάρκειας AUC της

ερλοτινίμπης σε ποσοστό 69%. Η ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης με εφάπαξ δόση ερλοτινίμπης 450 mg είχε ως αποτέλεσμα την έκθεση (AUC) στην ερλοτινίμπη κατά μέσο όρο 57,5% μετά από μια εφάπαξ δόση ερλοτινίμπης 150 mg χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση Erlotinib/Teva B.V. με επαγωγείς CYP3A4. Για τους ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονη χορήγηση με Erlotinib/Teva B.V. και ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, θα πρέπει να εξετάζεται η αύξηση της δόσης σε 300 mg, ενώ η ασφάλεια τους παρακολουθείται προσεκτικά (συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών και ηπατικών λειτουργιών και ηλεκτρολυτών ορού) και εάν είναι καλώς ανεκτό για περισσότερες από 2 εβδομάδες, θα πρέπει να εξεταστεί η περαιτέρω αύξηση σε 450 mg με προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας. Μειωμένη έκθεση μπορεί επίσης να προκύψει και με άλλους επαγωγείς π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαρβιτουρικά ή St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με ερλοτινίμπη. Όποτε είναι εφικτό, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπείες χωρίς την ύπαρξη της ισχυρής επαγωγικής δραστηριότητας του CYP3A4.

#### Ερλοτινίμπη και αντιπηκτικά παράγωγα της κουμαρίνης

Η αλληλεπίδραση με αντιπηκτικά που είναι παράγωγα της κουμαρίνης συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, οδήγησε σε αυξημένο Διεθνή Λόγο Ομαλοποίησης (International Normalized Ratio, INR) και σε αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ερλοτινίμπη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά που είναι παράγωγα της κουμαρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για οποιεσδήποτε μεταβολές στον χρόνο προθρομβίνης ή στις τιμές του Διεθνούς Λόγου Ομαλοποίησης.

#### Ερλοτινίμπη και στατίνες

Ο συνδυασμός ερλοτινίμπης και μιας στατίνης μπορεί να αυξήσει το ενδεχόμενο μυοπάθειας που οφείλεται στη στατίνη, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, το οποίο παρατηρήθηκε σπάνια.

#### Ερλοτινίμπη και καπνιστές

Τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής μελέτης αλληλεπίδρασης, έδειξαν σημαντική μείωση 2,8-, 1,5- και 9 φορές της AUC<sub>inf</sub>, της C<sub>max</sub> και της συγκέντρωσης του πλάσματος σε 24 ώρες αντιστοίχως, μετά τη χορήγηση της ερλοτινίμπης σε καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Με βάση τα στοιχεία της μελέτης CURRENTS, δεν παρατηρήθηκε καμία απόδειξη για το όφελος μιας υψηλότερης δόσης ερλοτινίμπης 300 mg όταν συγκρίθηκε με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σε καπνιστές. Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δόσεων 300 mg και 150 mg. Ωστόσο, υπήρξε αριθμητική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξανθήματος, διάμεσης πνευμονοπάθειας και διάρροιας, σε ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη δόση ερλοτινίμπης. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1 και 5.2).

#### Ερλοτινίμπη και αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η ερλοτινίμπη είναι υπόστρωμα για τον μεταφορέα της δραστικής ουσίας, P-γλυκοπρωτεΐνη. Η σύγχρονη χορήγηση αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης, π.χ. κυκλοσπορίνης και βεραπαμίλης, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της κατανομής και/ή της αποβολής της ερλοτινίμπης. Οι συνέπειες αυτής της αλληλεπίδρασης π.χ. για την τοξικότητα στο ΚΝΣ δεν έχουν τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε τέτοιες καταστάσεις.

#### Ερλοτινίμπη και φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία μεταβάλλεται το pH

Η ερλοτινίμπη χαρακτηρίζεται από μείωση της διαλυτότητας σε pH μεγαλύτερο του 5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία μεταβάλλεται το pH του άνω γαστρεντερικού σωλήνα πιθανόν να μεταβάλλουν τη διαλυτότητα της ερλοτινίμπης και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητά της. Η συγχορήγηση της ερλοτινίμπης με ομεπραζόλη, έναν αναστολέα αντλίας πρωτεϊνών (PPI), μείωσε την έκθεση στην ερλοτινίμπη (AUC) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>) σε ποσοστά έως 46% και 61% αντίστοιχα. Δεν υπήρξε μεταβολή στην T<sub>max</sub> ή στο χρόνο ημιζωής. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ερλοτινίμπης με 300 mg ρανιτιδίνης, ανταγωνιστή του υποδοχέα H<sub>2</sub>, μείωσε την έκθεση στην ερλοτινίμπη [AUC] και τις μέγιστες συγκεντρώσεις [C<sub>max</sub>] έως 33% και 54%, αντίστοιχα. Η αύξηση της δόσης της ερλοτινίμπης, όταν συγχορηγείται με παράγοντες αυτού του τύπου δεν είναι πιθανό να



αντισταθμίσει αυτή τη μείωση στην έκθεση. Εντούτοις, όταν η ερλοτινίμη χορηγήθηκε με κλιμακούμενο τρόπο 2 ώρες πριν ή 10 ώρες μετά τα 150 mg ρανιτιδίνης δύο φορές ημερησίως, η έκθεση στην ερλοτινίμη [AUC] και οι μέγιστες συγκεντρώσεις [ $C_{max}$ ] μειώθηκαν μόνο έως 15% και 17%, αντίστοιχα. Δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση των αντιόξινων στην απορρόφηση της ερλοτινίμης αλλά η απορρόφηση μπορεί να επηρεαστεί, οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα. Συνοπτικά, θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός της ερλοτινίμης με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Εφόσον η χρήση των αντιόξινων κρίνεται απαραίτητη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Erlotinib/Teva B.V., θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή δύο ώρες μετά την καθημερινή δόση του Erlotinib/Teva B.V. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ρανιτιδίνης, θα πρέπει να χορηγηθεί με κλιμακούμενο τρόπο, δηλαδή το Erlotinib/Teva B.V. θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 10 ώρες μετά τη δόση της ρανιτιδίνης.

#### Ερλοτινίμη και Γεμισταβίνη

Σε μία μελέτη Φάσης Ιβ, δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις της γεμισταβίνης στη φαρμακοκινητική της ερλοτινίμης ούτε υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις της ερλοτινίμης στη φαρμακοκινητική της γεμισταβίνης.

#### Ερλοτινίμη και Καρβοπλατίνη/Πακλιταξέλη

Η ερλοτινίμη αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλατίνης. Σε μια κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση της ερλοτινίμης με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη οδήγησε σε αύξηση της συνολικής συγκέντρωσης  $AUC_{0-48}$  της πλατίνης σε 10,6%. Αν και στατιστικά σημαντικό, το μέγεθος αυτής της διαφοράς δεν λαμβάνεται ως κλινικά σημαντικό. Στην κλινική πρακτική, πιθανόν να υπάρχουν άλλοι συμπαράγοντες που οδηγούν σε αυξημένη έκθεση στην καρβοπλατίνη, όπως η νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις της καρβοπλατίνης ή της πακλιταξέλης στη φαρμακοκινητική της ερλοτινίμης.

#### Ερλοτινίμη και Καπεσιταβίνη

Η καπεσιταβίνη πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ερλοτινίμης. Όταν η ερλοτινίμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στην AUC της ερλοτινίμης και μια οριακή αύξηση στην  $C_{max}$  όταν συγκρίθηκε με τιμές που παρατηρήθηκαν σε μια άλλη μελέτη όπου η ερλοτινίμη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές επιδράσεις της ερλοτινίμης στη φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης.

#### Ερλοτινίμη και αναστολείς πρωτεασώματος

Λόγω του μηχανισμού δράσης, οι αναστολείς πρωτεασώματος, συμπεριλαμβανομένης της βορτεζομίμης, μπορεί να αναμένεται να επηρεάσουν τη δράση των αναστολέων του EGFR, συμπεριλαμβανομένης της ερλοτινίμης. Η συγκεκριμένη επίδραση υποστηρίζεται από περιορισμένα κλινικά δεδομένα και προκλινικές μελέτες που καταδεικνύουν αποδόμηση του EGFR μέσω του πρωτεασώματος.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση της ερλοτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν καταδείξει απόδειξη τερατογένεσης ή μη φυσιολογικού τοκετού. Ωστόσο, οι αρνητικές επιπτώσεις για την κύηση δεν μπορούν να αποκλειστούν, εφόσον μελέτες σε επίμυς και κουνέλια έχουν δείξει αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να καθοδηγούνται να αποφεύγουν την κύηση κατά τη διάρκεια θεραπείας με Erlotinib/Teva B.V. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επαρκείς μέθοδοι αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η θεραπεία σε έγκυες γυναίκες θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα υπερβαίνει τον κίνδυνο για το έμβryo.

### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η ερλοτινίμη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης της ερλοτινίμης στην παραγωγή γάλακτος ή της παρουσίας της στο μητρικό γάλα. Καθώς το ενδεχόμενο κινδύνου για το βρέφος είναι άγνωστο, οι μητέρες θα πρέπει να καθοδηγούνται να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Erlotinib/Teva B.V. και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελική δόση.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδωσαν αποδείξεις εξασθένησης της γονιμότητας. Ωστόσο, οι αρνητικές επιπτώσεις για τη γονιμότητα δεν μπορούν να αποκλειστούν, εφόσον μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει επιδράσεις σε αναπαραγωγικές παραμέτρους (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

## **4.7    Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων παρόλα αυτά, η ερλοτινίμη δεν συσχετίζεται με επιβάρυνση στη νοητική ικανότητα.

## **4.8    Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η αξιολόγηση ασφαλείας της ερλοτινίμης βασίζεται στα δεδομένα από περισσότερους από 1500 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση 150 mg ερλοτινίμης ως μονοθεραπεία και περισσότερους από 300 ασθενείς που έλαβαν 100 ή 150 mg ερλοτινίμης σε συνδυασμό με γεμισταβίνη.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ADRs) από κλινικές δοκιμές που αναφέρθηκαν μόνο με ερλοτινίμη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνοψίζονται με βάση τον Βαθμό κατά το National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) στον Πίνακα 1. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν εκείνες που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 10% (στην ομάδα της ερλοτινίμης) των ασθενών και εμφανίσθηκαν συχνότερα ( $\geq 3\%$ ) σε ασθενείς που έλαβαν ερλοτινίμη συγκριτικά με το σκέλος σύγκρισης. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων από άλλες μελέτες, συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές (Πίνακας 1) παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος του MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1 / 10$ ), συχνές ( $\geq 1 / 100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1 / 1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1 / 10.000$  έως  $< 1 / 1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1 / 10.000$ ).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (η ερλοτινίμη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία):

### Θεραπεία Πρώτης Γραμμής Ασθενών με Μεταλλάξεις του EGFR

Σε μια ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, την ML20650, που διεξήχθη σε 154 ασθενείς, η ασφάλεια της ερλοτινίμης για θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MMKP που φέρουν ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις στον EGFR, αξιολογήθηκε σε 75 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν νέα θέματα ασφαλείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ερλοτινίμη στη μελέτη ML 20650, ήταν το εξάνθημα και η διάρροια (κάθε Βαθμού 80% και 57% αντίστοιχα), οι περισσότερες ήταν Βαθμού 1 / 2 σε βαρύτητα και αντιμετωπίσιμες χωρίς παρέμβαση. Το εξάνθημα

και η διάρροια Βαθμού 3 εκδηλώθηκαν σε ποσοστό 9% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν εξάνθημα ή διάρροια Βαθμού 4. Τόσο το εξάνθημα όσο και η διάρροια οδήγησαν σε διακοπή της ερλοτινίμης στο 1% των ασθενών. Τροποποιήσεις της δόσης (διακοπές ή μειώσεις) λόγω του εξανθήματος και της διάρροιας ήταν απαραίτητες στο 11% και 7% των ασθενών, αντίστοιχα.

#### Θεραπεία συντήρησης

Σε δύο άλλες διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, τη BO18192 (SATURN) και τη BO25460 (IUNO) η ερλοτινίμη χορηγήθηκε ως θεραπεία συντήρησης μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία. Οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν συνολικά 1532 ασθενείς με προχωρημένο, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα κατόπιν πρώτης γραμμής καθιερωμένης χημειοθεραπείας με βάση την πλατινή, δεν προσδιορίστηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ερλοτινίμη στις μελέτες BO18192 και BO25460 ήταν το εξάνθημα (BO18192: όλων των βαθμών 49,2%, βαθμού 3: 6,0%, BO25460: όλων των βαθμών 39,4%, βαθμού 3: 5,0%) και η διάρροια (BO18192: όλων των βαθμών 20,3%, βαθμού 3: 1,8%, BO25460: όλων των βαθμών 24,2%, βαθμού 3: 2,5%). Δεν παρατηρήθηκε εξάνθημα ή διάρροια βαθμού 4 σε καμία από τις δύο μελέτες. Το εξάνθημα και η διάρροια οδήγησαν στη διακοπή της χορήγησης ερλοτινίμης σε 1% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα, στη μελέτη BO18192, ενώ οι ασθενείς δεν διέκοψαν για εξάνθημα ή διάρροια στο BO25460. Τροποποιήσεις στη δόση (διακοπές ή μειώσεις) για εξάνθημα και διάρροια χρειάστηκαν σε 8,3% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, στη μελέτη BO18192 και σε 5,6% και 2,8% των ασθενών, αντίστοιχα, στη μελέτη BO25460.

#### Δεύτερης και Περαιτέρω Γραμμής Θεραπεία

Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη (BR.21, η ερλοτινίμη χορηγείται ως δεύτερη γραμμή θεραπείας), το εξάνθημα (75%) και η διάρροια (54%) ήταν οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι περισσότερες ήταν Βαθμού 1/2 σε σοβαρότητα και αντιμετωπίσιμες χωρίς παρέμβαση. Το εξάνθημα Βαθμού 3/4 και η διάρροια εκδηλώθηκαν σε ποσοστό 9% και 6% αντιστοίχως, σε ασθενείς που λάμβαναν ερλοτινίμη και η καθεμία οδήγησε ποσοστό 1% των ασθενών σε διακοπή της μελέτης. Κρίθηκε απαραίτητο να μειωθεί η δόση εξαιτίας του εξανθήματος και της διάρροιας σε ποσοστό 6% και 1% των ασθενών, αντιστοίχως. Στη μελέτη BR.21, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του εξανθήματος ήταν 8 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της διάρροιας ήταν 12 ημέρες.

Γενικά, το εξάνθημα εκδηλώνεται ως ήπιο ή μέτριο ερυθματώδες και φλυκταινοβλατιδώδες εξάνθημα, το οποίο μπορεί να εκδηλωθεί ή να επιδεινωθεί σε περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο. Για ασθενείς που εκτίθενται στον ήλιο ενδείκνυνται προστατευτικά ρούχα και/ή χρήση αντηλιακού (π.χ. να περιέχει μέταλλα).

#### Καρκίνος του παγκρέατος (η ερλοτινίμη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με γεμισταβίνη)

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη βασική μελέτη PA.3 σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος οι οποίοι λάμβαναν ερλοτινίμη 100 mg συν γεμισταβίνη, ήταν κόπωση, εξάνθημα και διάρροια. Στο σκέλος υπό ερλοτινίμη συν γεμισταβίνη, αναφέρθηκε εξάνθημα Βαθμού 3/4 και διάρροια το καθένα σε ποσοστό 5% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του εξανθήματος και της διάρροιας ήταν 10 ημέρες και 15 ημέρες, αντιστοίχως. Το εξάνθημα και η διάρροια οδήγησαν το καθένα σε μειώσεις της δόσης σε ποσοστό 2% των ασθενών και είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της μελέτης σε ποσοστό έως 1% των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν ερλοτινίμη συν γεμισταβίνη.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν σε  $\geq 10\%$  των ασθενών στις μελέτες BR.21 (που έλαβαν θεραπεία με ερλοτινίμη) και PA.3 (που έλαβαν θεραπεία με ερλοτινίμη συν

γεμισταβίνη) και ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν συχνότερα ( $\geq 3\%$ ) από το εικονικό φάρμακο στις μελέτες BR.21 (που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ερλοτινίμη) και PA.3 (με θεραπεία με ερλοτινίμη συν γεμισταβίνη)

NCI-CTC Grade	Ερλοτινίμη (BR.21) N = 485			Ερλοτινίμη (PA.3) N = 259			Κατηγορίες συχνότητας με τη μεγαλύτερη επίπτωση
	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4	
Προτιμώμενος Όρος κατά MedDRA	%	%	%	%	%	%	
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i> Λοίμωξη*	24	4	0	31	3	<1	πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i> Ανορεξία Σωματικό βάρος μειωμένο	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i> Ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα Επιπεφυκίτιδα	12 12	0 <1	0 0	- -	- -	- -	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i> Κατάθλιψη	-	-	-	19	2	0	πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i> Νευροπάθεια Κεφαλαλγία	- -	- -	- -	13 15	1 <1	<1 0	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i> Δύσπνοια Βήχας	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i> Διάρροια** Ναυτία Έμετος Στοματίτιδα Κοιλιακό άλγος Δυσπεψία Μετεωρισμός	54 33 23 17 11 - -	6 3 2 <1 2 - -	<1 0 <1 <1 - - -	48 - - 22 - 17 13	5 - - <1 - <1 0		πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i> Εξάνθημα*** Κνησμός Ξηροδερμία	75 13 12	8 <1 0	<1 0 0	69 - -	5 - -		πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή

Αλωπεκία	-	-	-	14	-	0	πολύ συχνή
----------	---	---	---	----	---	---	------------

NCI-CTC Grade	Ερλοτινίμπη (BR.21) N = 485			Ερλοτινίμπη (PA.3) N = 259			Κατηγορίες συχνότητας με τη μεγαλύτερη επίπτωση
	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4	Οποιοσδήποτε βαθμός	3	4	
<b>Προτιμώμενος Όρος κατά MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>							
Κόπωση	52	14	4	73	14		πολύ συχνή
Πυρεξία	-	-	-	36	3		πολύ συχνή
Ρίγη	-	-	-	12	0		πολύ συχνή

\* Σοβαρές λοιμώξεις, με ή χωρίς ουδετεροπενία, έχουν συμπεριλάβει πνευμονία, σήψη και κυτταρίτιδα

\*\* Μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση, υποκαλιαιμία και νεφρική ανεπάρκεια

\*\*\*Το εξάνθημα συμπεριλάμβανε δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή

- αντιστοιχεί σε ποσοστό κάτω από το όριο

Πίνακας 2: Σύνοψη Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων ανά κατηγορία συχνότητας:

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)	Πολύ Σπάνιες (<1/10.000)
Οφθαλμικές διαταραχές		-Κερατίτιδα -Επιπεφυκίτιδα <sup>1</sup>	- Μεταβολές στις βλεφαρίδες <sup>2</sup>		- Διατρήσεις του κερατοειδούς - Εξελκώσεις του κερατοειδούς
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		-Επίσταξη	-Σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) <sup>3</sup>		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	-Διάρροια <sup>7</sup>	- Γαστρεντερική αιμορραγία <sup>4</sup>	- Γαστρεντερικές διατρήσεις <sup>7</sup>		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	- Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές για την ηπατική λειτουργία <sup>5</sup>			- Ηπατική ανεπάρκεια <sup>6</sup>	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	-Αλωπεκία -Ξηροδερμία <sup>1</sup> -Παρονυχία -Θυλακίτιδα - Ακμή/ Δερματίτιδα ομοιάζουσα με	-Υπερτρίχωση - Μεταβολές στα φρύδια -Εύθραυστα και χαλαρά νύχια - Ήπιες δερματικές	- Σύνδρομο παλαμο- πελματιαίας ερυθροδυσαισθη- σίας	- Σύνδρομο Stevens- Johnson/ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>7</sup>

		ακμή - Ρωγμές	αντιδράσεις όπως υπέρχρωση		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		- Νεφρική ανεπάρκεια <sup>1</sup>	- Νεφρίτιδα <sup>1</sup> - Πρωτεϊνουρία <sup>1</sup>		

<sup>1</sup>Στην κλινική μελέτη PA.3.

<sup>2</sup>Συμπεριλαμβανομένων των βλεφαρίδων που αναπτύσσονται προς τα μέσα, την υπερβολική ανάπτυξη και την πάχυνση των βλεφαρίδων.

<sup>3</sup>Συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς που λάμβαναν ερλοτινίμη για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα ή άλλων προχωρημένων συμπαγών όγκων (βλ. παράγραφο 4.4). Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς στην Ιαπωνία (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>4</sup>Σε κλινικές μελέτες, κάποια περιστατικά έχουν συσχετιστεί με συγχορήγηση βαρφαρίνης και κάποια με συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5).

<sup>5</sup>Συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST], της χολερυθρίνης). Αυτές ήταν πολύ συχνές στην κλινική μελέτη PA.3 και συχνές στην κλινική μελέτη BR.21. Αυτές ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα, παροδικές από τη φύση τους ή σχετιζόμενες με ηπατικές μεταστάσεις.

<sup>6</sup>Συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση. Οι συγχυτικοί παράγοντες συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ταυτόχρονες ηπατοτοξικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>7</sup>Συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### **4.9 Υπερδοσολογία**

#### Συμπτώματα

Οι εφάπαξ από του στόματος δόσεις ερλοτινίμης έως 1000 mg ερλοτινίμης σε υγιή άτομα και έως 1600 mg σε καρκινοπαθείς ασθενείς, ήταν ανεκτές. Επαναλαμβανόμενες δόσεις των 200 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιή άτομα δεν ήταν καλώς ανεκτές λίγες μέρες μόνο μετά τη χορήγηση. Με βάση τα στοιχεία από αυτές τις μελέτες, μπορεί να εκδηλωθούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως διάρροια, εξάνθημα και πιθανώς αυξημένη δραστηριότητα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών με μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη.

#### Διαχείριση

Σε περίπτωση υποψίας για υπερδοσολογία, θα πρέπει να διακόπτεται το Erlotinib/Teva B.V. και να

ξεκινά συμπτωματική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE03

#### Μηχανισμός Δράσης

Η ερλοτινίμη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα / υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 1 (ο EGFR είναι επίσης γνωστός ως HER1). Η ερλοτινίμη αναστέλλει ισχυρώς την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση του EGFR. Ο EGFR εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων σε φυσιολογικά και σε καρκινικά κύτταρα. Σε μη κλινικά μοντέλα, η αναστολή της φωσφοτυροσίνης του EGFR έχει ως αποτέλεσμα τη στάση και ή τον θάνατο των κυττάρων.

Οι μεταλλάξεις του EGFR μπορεί να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση σηματοδοτικών οδών αντιαπόπτωσης και πολλαπλασιασμού. Η ισχυρή αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης να αναστέλλει τη σηματοδότηση που πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση του EGFR σε αυτούς τους θετικούς για μεταλλάξεις στον EGFR όγκους, οφείλεται στην ισχυρή δέσμευση της ερλοτινίμης στην περιοχή της μεταλλαγμένης κινάσης του EGFR στο σημείο πρόσδεσης του ATP. Λόγω της αναστολής της σηματοδότησης, διακόπτεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και επάγεται ο κυτταρικός θάνατος μέσω αποπτωτικών μονοπατιών. Σε μοντέλα ποντικών στα οποία έχει ενισχυθεί η έκφραση αυτών των ενεργοποιούμενων μεταλλάξεων του EGFR παρατηρείται υποστροφή του όγκου.

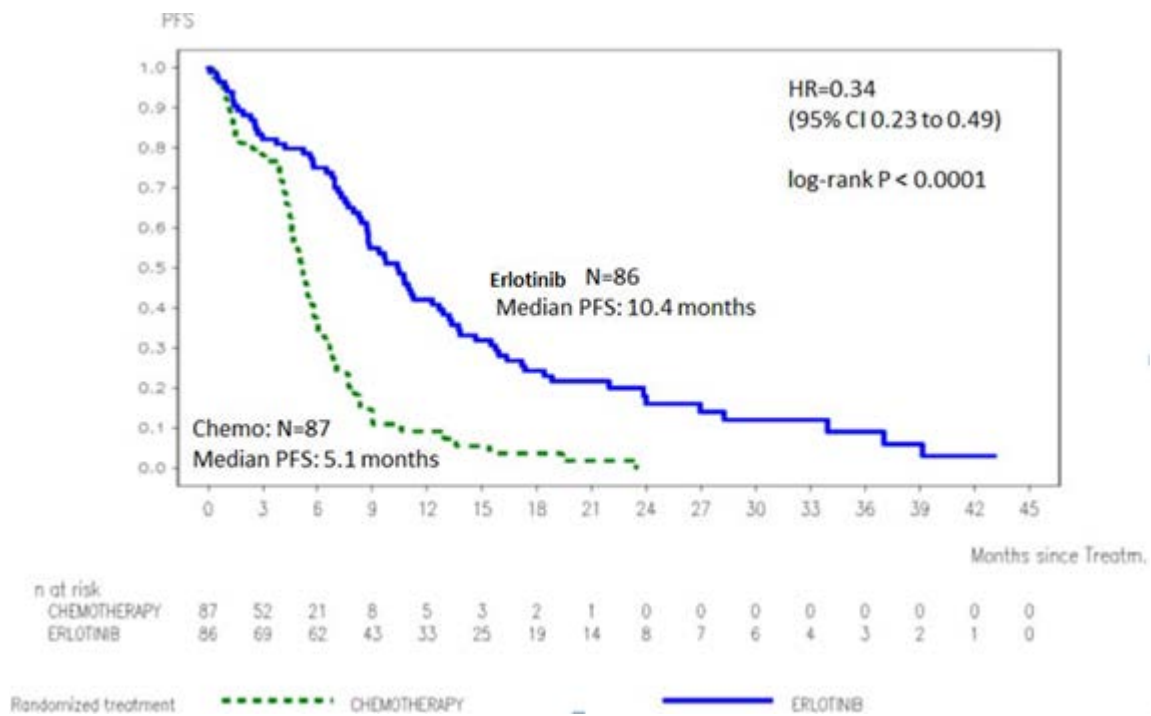
#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR (η ερλοτινίμη χορηγείται ως μονοθεραπεία):

Η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR στο ΜΜΚΠ καταδείχθηκε σε μία φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιημένη, μελέτη ανοικτής επισήμανσης (ML20650, EURTAC). Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε Καυκάσιους ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ (σταδίου ΙΙΒ και ΙV), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία ή οποιαδήποτε συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία για την προχωρημένη νόσο τους και οι οποίοι παρουσιάζουν μεταλλάξεις στην περιοχή της τυροσινικής κινάσης του EGFR (έλλειψη στο εξώνιο 19 ή μετάλλαξη στο εξώνιο 21). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν ερλοτινίμη 150 mg ή μέχρι 4 κύκλους διπλού σχήματος χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του ερευνητή ήταν η PFS. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή στη μελέτη ML20650 (EURTAC) (καταληκτική ημερομηνία Απρίλιος 2012 )



Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας της ερλοτινίμης έναντι της χημειοθεραπείας στη μελέτη ML20650 (EURTAC)

		Ερλοτινίμη	Χημειο- θεραπεία	Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	Τιμή p
Προσχεδια- σμένη Ενδιάμεση Ανάλυση (35% επάρκεια δεδομένων συνολικής επιβίωσης) (n=153)  Καταληκτική ημερομηνία: Αύγουστος 2010		n=77	n=76		
	Πρωταρχικό καταληκτικό Σημείο: Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS,διάμεση σε μήνες)* Αξιολογήθηκε από τον Ερευνητή**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Ανεξάρτητη Επιτροπή **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Καλύτερο ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Συνολική Επιβίωση (OS) (μήνες)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Διερευνητική Ανάλυση (40% επάρκεια δεδομένων συνολικής επιβίωσης) (n=173)  Καταληκτική ημερομηνία: Ιανουάριος 2011		n=86	n=87		
	PFS (διάμεση σε μήνες), Αξιολογήθηκε από τον Ερευνητή	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Καλύτερο ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης	58,1%	14,9%		p<0,0001



	(CR/PR)				
	OS (μήνες)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Επικαιροποιημένη Ανάλυση (62% επάρκεια δεδομένων συνολικής επιβίωσης) (n=173)		n=86	n=87		
	PFS (διάμεση σε μήνες)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
Καταληκτική ημερομηνία: Απρίλιος 2012	OS*** (μήνες)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=συνολική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση

\* Παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου σε ποσοστό 58%

\*\* Το συνολικό ποσοστό αντιστοιχίας μεταξύ ερευνητή και αξιολόγησης IRC ήταν 70%

\*\*\* Παρατηρήθηκε ένα υψηλό κλάσμα χιασμού (cross-over) με 82% των ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας να λαμβάνουν επακόλουθη θεραπεία με έναν αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του EGFR και όλοι εκτός 2 από εκείνους τους ασθενείς έλαβαν στη συνέχεια ερλοτινίμη.

Συντήρηση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας (η ερλοτινίμη χορηγείται ως μονοθεραπεία):

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ερλοτινίμης ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας για τον ΜΜΚΠ διερευνήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (BO18192, SATURN). Η μελέτη διεξήχθη σε 889 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, των οποίων η νόσος δεν υποτροπίασε μετά από 4 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν ερλοτινίμη 150 mg ή εικονικό φάρμακο από του στόματος άπαξ ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης συμπεριλάμβανε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε όλους τους ασθενείς. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Στη μελέτη δε συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσική κατάσταση κατά ECOG >1 και ασθενείς με σημαντικές ηπατικές ή νεφρικές συνοσηρότητες.

Σε αυτή τη μελέτη, ο συνολικός πληθυσμός επέδειξε όφελος για το πρωτεύον καταληκτικό-σημείο PFS (HR= 0,71 p< 0,0001) και για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο OS (HR= 0,81 p=0,0088). Ωστόσο, το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε μια προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση σε ασθενείς με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (n= 49) επιδεικνύοντας σημαντικό όφελος για το PFS (HR=0,10, 95% CI, 0,04 έως 0,25, p<0,0001) και HR για τη συνολική επιβίωση 0.83 (95% CI, 0,34 έως 2,02). Το 67% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην υποομάδα με θετική EGFR μετάλλαξη έλαβαν δεύτερη ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας με EGFR-TKIs.

Η BO25460 (IUNO) μελέτη διεξήχθη σε 643 ασθενείς με προχωρημένο NSCLC των οποίων οι όγκοι δεν έφεραν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 19 ή μετάλλαξη L858R στο εξόνιο 21) και οι οποίοι δεν είχαν παρουσιάσει εξέλιξη νόσου μετά από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθεί η συνολική επιβίωση της θεραπείας συντήρησης με ερλοτινίμη μετά τη λήψη θεραπείας πρώτης γραμμής έναντι της χορήγησης της ερλοτινίμης κατά την εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη δεν εκπλήρωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Το OS της ερλοτινίμης ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή θεραπεία δεν ήταν ανώτερο από της ερλοτινίμης ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν έφεραν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (HR= 1,02, 95% CI, 0,85 έως 1,22, p= 0,82). Αναφορικά με το δευτερεύον καταληκτικό σημείο του PFS, αυτό δεν παρουσίαζε διαφορά μεταξύ της ερλοτινίμης και του εικονικού φαρμάκου ως θεραπεία συντήρησης (HR=0,94, 95% CI, 0,80 έως 1,11, p=0,48).

Με βάση τα δεδομένα από τη μελέτη BO25460 (IUNO), δεν συνιστάται η χρήση της ερλοτινίμης ως

θεραπεία συντήρησης, μετά την πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR.

Θεραπεία σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) μετά από αποτυχία τουλάχιστον ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος (η ερλοτινίμη χορηγείται ως μονοθεραπεία):

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ερλοτινίμης ως δεύτερη / τρίτη γραμμή θεραπείας καταδείχθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή (BR.21), σε 731 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από αποτυχία τουλάχιστον ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν κατά 2:1 για να λάβουν ερλοτινίμη 150 mg ή εικονικό φάρμακο από του στόματος μία φορά ημερησίως. Τα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν τη συνολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS), το ποσοστό ανταπόκρισης, τη διάρκεια της ανταπόκρισης, τον χρόνο έως την επιδείνωση των σχετιζόμενων με τον καρκίνο του πνεύμονα συμπτωμάτων (βήχας, δύσπνοια και άλγος) και την ασφάλεια. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η επιβίωση.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν ισομερώς κατανομημένα στις δύο ομάδες υπό αγωγή. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών ήταν άρρενες και περίπου το ένα τρίτο είχε φυσική κατάσταση (performance status, PS) κατά ECOG πριν την έναρξη της θεραπείας με τιμή 2 και ποσοστό 9% είχε φυσική κατάσταση κατά ECOG πριν την έναρξη της θεραπείας με τιμή 3. Ποσοστό ενενήντα τρία τοις εκατό και 92% όλων των ασθενών στις ομάδες υπό ερλοτινίμη και υπό εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως, είχαν λάβει προηγουμένως ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη και ποσοστό 36% και 37% όλων των ασθενών, αντιστοίχως, είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με ταξάνη.

Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (hazard ratio, HR) για θάνατο στην ομάδα υπό ερλοτινίμη συγκριτικά με την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο ήταν 0,73 (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 0,60 έως 0,87) ( $p = 0,001$ ). Το ποσοστό των εν ζώη ασθενών στους 12 μήνες ήταν 31,2% και 21,5% για τις ομάδες υπό ερλοτινίμη και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 6,7 μήνες στην ομάδα υπό ερλοτινίμη (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 5,5 έως 7,8 μήνες) συγκριτικά με 4,7 μήνες στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 4,1 έως 6,3 μήνες).

Η επίδραση στη συνολική επιβίωση διερευνήθηκε σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών. Η επίδραση της ερλοτινίμης στη συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με φυσική κατάσταση πριν από την έναρξη της αγωγής (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, 95% CI 0,6-1,0) ή 0-1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), σε άνδρες (HR = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) ή γυναίκες ασθενείς (HR = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (HR = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) ή μεγαλύτερους ασθενείς (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), σε ασθενείς με ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα (HR = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) ή με περισσότερα του ενός προηγούμενα σχήματα (HR = 0,75, 95% CI 0,6-1,0), σε ασθενείς της Καυκάσιας φυλής (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) ή σε ασθενείς της Ασιατικής φυλής (HR = 0,61, 95% CI 0,4-1,0), σε ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα (HR = 0,71, 95% CI 0,6-0,9) ή με καρκίνο από πλακώδη κύτταρα (HR = 0,67, 95% CI 0,5-0,9), αλλά όχι σε ασθενείς με άλλους ιστολογικούς τύπους (HR 1,04, 95% CI 0,7-1,5), σε ασθενείς με νόσο σταδίου IV κατά τη διάγνωση (HR = 0,92, 95% CI 0,7-1,2) ή με νόσο σταδίου < IV κατά τη διάγνωση (HR = 0,65, 95% CI 0,5-0,8). Οι ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν καπνίσει ποτέ είχαν πολύ μεγαλύτερο όφελος από την ερλοτινίμη (HR επιβίωσης = 0,42, 95% CI 0,28-0,64) συγκριτικά με καπνιστές ή πρώην καπνιστές (HR = 0,87, 95% CI 0,71-1,05).

Σε ποσοστό 45% των ασθενών με γνωστή κατάσταση έκφρασης του EGFR, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0,68 (95% CI 0,49-0,94) για ασθενείς με EGFR-θετικούς όγκους και 0,93 (95% CI 0,63-1,36) για ασθενείς με EGFR-αρνητικούς όγκους (ορίστηκε από την IHC χρησιμοποιώντας την τυποποιημένη συσκευασία EGFR pharmDx και ορίζοντας ως EGFR-αρνητικούς τους όγκους με λιγότερο του 10% κύτταρα σε χρώση). Στο υπόλοιπο 55% των ασθενών με άγνωστη κατάσταση έκφρασης του EGFR, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου ήταν 9,7 εβδομάδες στην ομάδα υπό ερλοτινίμη (95% CI, 8,4 έως 12,4 εβδομάδες) συγκριτικά με 8,0 εβδομάδες στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο (95% CI, 7,9 έως 8,1 εβδομάδες).

Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης κατά RECIST στην ομάδα υπό ερλοτινίμη ήταν 8,9% (95% CI, 6,4 έως 12,0). Οι πρώτοι 330 ασθενείς αξιολογήθηκαν κεντρικά (ποσοστό ανταπόκρισης 6,2%), 401 ασθενείς αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή (ποσοστό ανταπόκρισης 11,2%). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 34,3 εβδομάδες, με εύρος από 9,7 έως 57,6+ εβδομάδες. Η αναλογία των ασθενών που εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο ήταν 44,0% και 27,5% αντιστοίχως, για τις ομάδες υπό ερλοτινίμη και υπό εικονικό φάρμακο ( $p = 0,004$ ).

Παρατηρήθηκε επίσης όφελος επιβίωσης με ερλοτινίμη και σε ασθενείς που δεν έφθασαν σε αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου (κατά RECIST). Το γεγονός αυτό καταδείχθηκε από έναν σχετικό κίνδυνο για θάνατο με τιμή 0,82 (95% CI, 0,68 έως 0,99) μεταξύ ασθενών των οποίων η καλύτερη ανταπόκριση ήταν σταθερή νόσος ή εξελισσόμενη νόσος.

Η ερλοτινίμη οδήγησε σε βελτίωση των συμπτωμάτων, παρατείνοντας σημαντικά τον χρόνο έως την επιδείνωση του βήχα, της δύσπνοιας και του άλγους, έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (MO22162, CURRENTS), η οποία συνέκρινε δύο δόσεις ερλοτινίμης (300 mg έναντι 150 mg) σε καπνιστές (μέση τιμή 38 πακετο-έτη) με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ στη δεύτερη γραμμή μετά από αποτυχία της χημειοθεραπείας, η δόση ερλοτινίμης των 300 mg δεν έδειξε όφελος στην PFS έναντι της συνιστώμενης δόσης (7,00 έναντι 6,86 εβδομάδων, αντίστοιχα).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν όλα συνεπή με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και δεν ανιχνεύθηκε καμία διαφορά στο OS μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 300 mg και 150 mg ερλοτινίμης ημερησίως (HR 1.03, 95% CI 0.80 έως 1.32). Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δόσεων 300 mg και 150 mg. Ωστόσο, υπήρξε αριθμητική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξανθήματος, διάμεσης πνευμονοπάθειας και διάρροιας, σε ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη δόση ερλοτινίμης. Με βάση τα στοιχεία της μελέτης CURRENTS, δεν παρατηρήθηκε καμία απόδειξη για οποιοδήποτε όφελος από μια υψηλότερη δόση ερλοτινίμης 300 mg σε σύγκριση με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σε καπνιστές.

Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη δεν επιλέχθηκαν με βάση την κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.2.

#### Καρκίνος του παγκρέατος (η ερλοτινίμη χορηγείται ταυτόχρονα με γεμισταβίνη στη μελέτη PA.3):

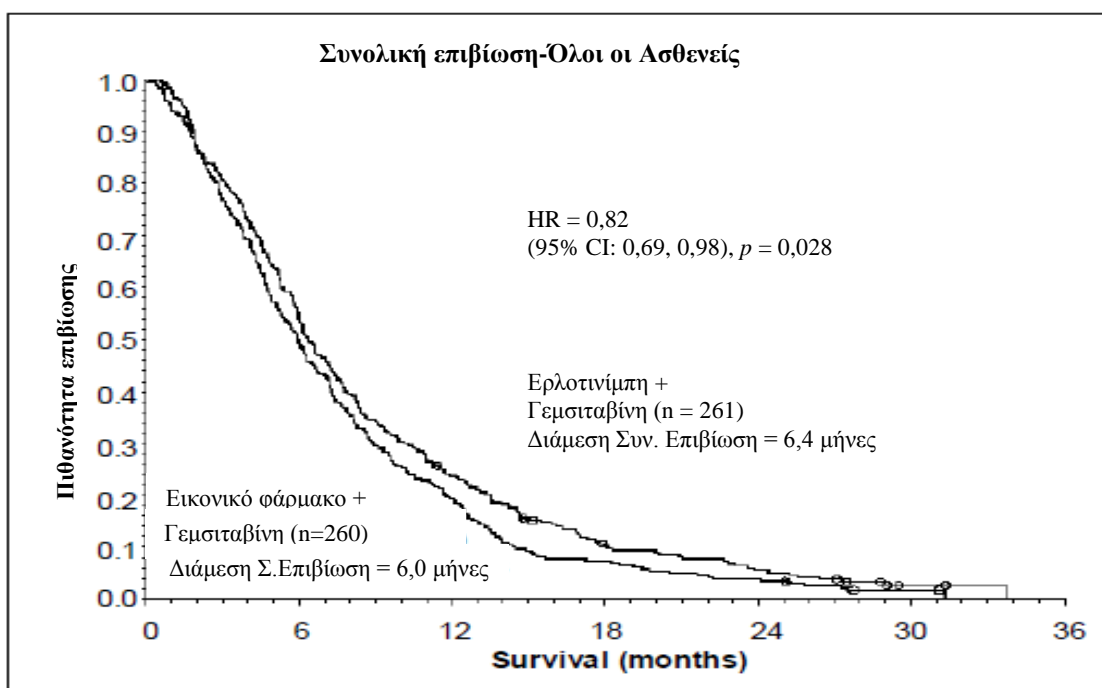
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ερλοτινίμης σε συνδυασμό με γεμισταβίνη ως πρώτη γραμμής θεραπεία αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ερλοτινίμη ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως σε ένα συνεχές πρόγραμμα συν γεμισταβίνη IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, Κύκλος 1 – Ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 και 43 ενός κύκλου 8 εβδομάδων, Κύκλος 2 και επακόλουθοι κύκλοι – Ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 4 εβδομάδων [εγκεκριμένη δόση και πρόγραμμα για καρκίνο του παγκρέατος, βλ. την ΠΧΠ της γεμισταβίνης]). Η ερλοτινίμη ή το εικονικό φάρμακο λήφθηκε από του στόματος μία φορά ημερησίως έως την πρόοδο της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Το πρώτο τελικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση.

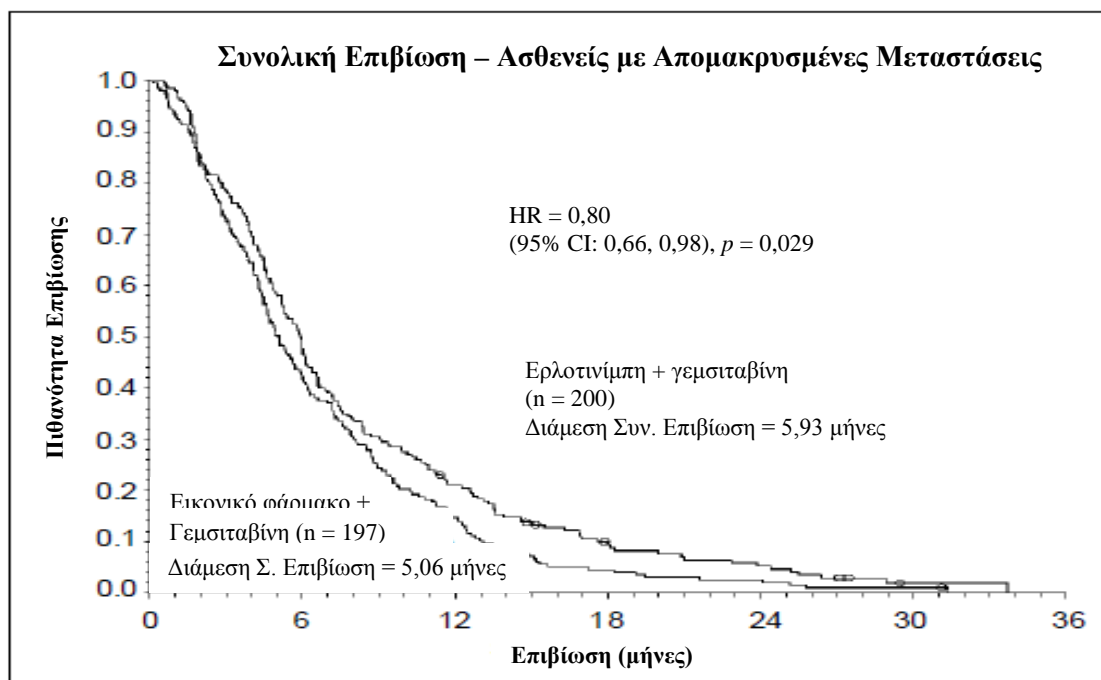
Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά πριν από την έναρξη και τα χαρακτηριστικά της νόσου για τους ασθενείς ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων αγωγής, 100 mg ερλοτινίμης συν γεμισταβίνη ή εικονικό φάρμακο συν γεμισταβίνη, εκτός από μία ελαφρώς μεγαλύτερη αναλογία γυναικών στο σκέλος υπό ερλοτινίμη/ γεμισταβίνη συγκριτικά με το σκέλος υπό εικονικό φάρμακο/γεμισταβίνη:

Έναρξη	Ερλοτινίμπη	Εικονικό φάρμακο
Γυναίκες	51%	44%
Φυσική κατάσταση (PS) στην έναρξη κατά ECOG = 0	31%	32%
Φυσική κατάσταση (PS) στην έναρξη κατά ECOG = 1	51%	51%
Φυσική κατάσταση (PS) στην έναρξη κατά ECOG = 2	17%	17%
Μεταστατική νόσος στην έναρξη	77%	76%

Η επιβίωση αξιολογήθηκε στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (intent-to-treat) με βάση στοιχεία παρακολούθησης της επιβίωσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (τα αποτελέσματα για την ομάδα των μεταστατικών και τοπικά προχωρημένων ασθενών προέρχονται από ανάλυση σε διερευνητικές υποκατηγορίες).

Αποτέλεσμα	Ερλοτινίμπη (μήνες)	Εικονικό φάρμακο (μήνες)	Δ (μήνες)	CI της Δ	HR	CI του HR	Τιμή P
Συνολικός Πληθυσμός							
Διάμεση συνολική επιβίωση	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Μέση συνολική επιβίωση	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Μεταστατικός Πληθυσμός							
Διάμεση συνολική επιβίωση	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Μέση συνολική επιβίωση	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Τοπικά Προχωρημένος Πληθυσμός							
Διάμεση συνολική επιβίωση	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Μέση συνολική επιβίωση	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Σε μια post-hoc ανάλυση, οι ασθενείς με ευνοϊκή κλινική εικόνα στην έναρξη (πόνος μικρής έντασης, καλή ποιότητα ζωής και καλή φυσική κατάσταση) πιθανόν να έχουν μεγαλύτερο όφελος με την ερλοτινίμη. Το όφελος αποδίδεται κυρίως στην παρουσία πόνου μικρής έντασης.

Σε μια post-hoc ανάλυση, οι ασθενείς υπό θεραπεία ερλοτινίμης που εμφάνισαν εξάνθημα είχαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν εξάνθημα (διάμεση συνολική επιβίωση 7,2 μήνες έναντι 5 μήνες, σχετικός κίνδυνος: 0,61). Το 90% των ασθενών που έλαβαν ερλοτινίμη εμφάνισαν εξάνθημα εντός των πρώτων 44 ημερών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση εξανθήματος ήταν 10 ημέρες.

### Παιδιατρικός Πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν απαιτεί πλέον την κατάθεση αποτελεσμάτων μελετών με ερλοτινίμη σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ενδείξεις του μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνεύμονα και του Καρκίνου Παγκρέατος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Κατόπιν της από του στόματος χορήγησης, τα μέγιστα επίπεδα της ερλοτινίμης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 4 περίπου ωρών μετά από την από του στόματος χορήγηση της δόσης. Σε μία μελέτη σε φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές υπολογίστηκε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ως 59%. Η έκθεση μετά από μία από του στόματος δόση ενδέχεται να αυξηθεί με την τροφή.

### Κατανομή

Η ερλοτινίμη έχει έναν μέσο φαινομενικό όγκο κατανομής 232 l και κατανέμεται στον ιστό των όγκων των ανθρώπων. Σε μία μελέτη με 4 ασθενείς (3 με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και 1 με καρκίνο του λάρυγγα) οι οποίοι λάμβαναν από του στόματος δόσεις ερλοτινίμης 150 mg ημερησίως, τα δείγματα όγκων από χειρουργικές εκτομές την Ημέρα 9 της θεραπείας κατέδειξαν συγκεντρώσεις της ερλοτινίμης στον όγκο με μέση τιμή 1,185 ng/g ιστού. Αυτή η τιμή αντιστοιχούσε σε μία συνολική μέση τιμή 63% (εύρος 5-161%) των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες βρίσκονταν στον όγκο σε συγκεντρώσεις με μέση τιμή 160 ng/g ιστού, η οποία αντιστοιχούσε σε μία

συνολική μέση τιμή 113% (εύρος 88-130%) των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 95%. Η ερλοτινίμη συνδέεται με την αλβουμίνη του ορού και την άλφα-1 οξική γλυκοπρωτεΐνη (alpha-1 acid glycoprotein, AAG).

### Βιομετασχηματισμός

Η ερλοτινίμη μεταβολίζεται στο ήπαρ από τα ηπατικά κυτοχρώματα σε ανθρώπους, κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP1A2. Ο εξω-ηπατικός μεταβολισμός από το CYP3A4 στο έντερο, από το CYP1A1 στον πνεύμονα και από το 1B1 στον ιστό του όγκου ενδεχομένως συνεισφέρουν στη μεταβολική κάθαρση της ερλοτινίμης.

Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις κύριες μεταβολικές οδοί: 1) Ο-απομεθυλίωση κάθε πλευρικής αλυσίδας ή και των δύο, η οποία ακολουθείται από οξειδωση στα καρβοξυλικά οξέα, 2) οξειδωση του ακετυλενικού τμήματος, η οποία ακολουθείται από υδρόλυση προς το αρυλ- καρβοξυλικό οξύ και 3) αρωματική υδροξυλίωση του φαινυλ-ακετυλενικού τμήματος. Οι κύριοι μεταβολίτες της ερλοτινίμης OSI-420 και OSI-413, οι οποίοι παράγονται από Ο-απομεθυλίωση κάθε πλευρικής αλυσίδας, έχουν συγκρίσιμη ισχύ με την ερλοτινίμη σε μη κλινικές *in vitro* μετρήσεις και σε *in vivo* μοντέλα όγκων. Βρίσκονται στο πλάσμα σε επίπεδα τα οποία είναι <10% της ερλοτινίμης και παρουσιάζουν παρόμοια φαρμακοκινητική με την ερλοτινίμη.

### Αποβολή

Η ερλοτινίμη αποβάλλεται κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών με τα κόπρανα (>90%), ενώ η νεφρική απέκκριση πραγματοποιείται μόνο για ένα μικρό ποσοστό (περίπου 9%) μίας από του στόματος δόσης. Ποσοστό μικρότερο του 2% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται ως μητρική ουσία. Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 591 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με ερλοτινίμη κατέδειξε μία μέση φαινομενική κάθαρση 4,47 l/ώρα με διάμεσο χρόνο ημιζωής 36,2 ώρες. Ως εκ τούτου, ο χρόνος έως την επίτευξη συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση θα αναμενόταν να είναι περίπου 7-8 ημέρες.

### Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε κλινικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προβλεπόμενης φαινομενικής κάθαρσης και της ηλικίας των ασθενών, του σωματικού βάρους, του φύλου και της εθνικότητας. Οι παράγοντες των ασθενών, οι οποίοι συσχετίστηκαν με τη φαρμακοκινητική της ερλοτινίμης, ήταν η συνολική χολερυθρίνη στον ορό, η άλφα-1 οξύ γλυκοπρωτεΐνη (AAG) και το κάπνισμα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της συνολικής χολερυθρίνης στο ορό και οι συγκεντρώσεις της άλφα-1 οξύ γλυκοπρωτεΐνης (AAG) συσχετίστηκαν με μειωμένη κάθαρση της ερλοτινίμης. Δεν είναι σαφής η κλινική σημασία αυτών των διαφορών. Παρόλα αυτά, οι καπνιστές είχαν αυξημένο ποσοστό κάθαρσης της ερλοτινίμης. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιή άτομα μη καπνιστών και καπνιστών, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση από του στόματος ερλοτινίμη 150 mg. Ο γεωμετρικός μέσος της  $C_{max}$  ήταν 1056 ng/ml στους μη καπνιστές και 689 ng/ml στους καπνιστές με μέσο λόγο των καπνιστών έναντι των μη καπνιστών 65,2% (95% CI: 44,3 έως 95,9,  $p = 0,031$ ). Ο γεωμετρικός μέσος της  $AUC_{0-inf}$  ήταν 18726 ng•h/ml στους μη καπνιστές και 6718 ng•h/ml στους καπνιστές με μέσο λόγο 35,9% (95% CI: 23,7 έως 54,3,  $p < 0,0001$ ). Ο γεωμετρικός μέσος της  $C_{24h}$  ήταν 288 ng/ml στους μη καπνιστές και 34,8 ng/ml στους καπνιστές με μέσο λόγο 12,1% (95% CI: 4,82 έως 30,2,  $p = 0,0001$ ).

Στη βασική δοκιμή Φάσης III του MMKP, οι καπνιστές πέτυχαν ελάχιστη συγκέντρωση πλάσματος της ερλοτινίμης σε σταθεροποιημένη κατάσταση 0,65 µg/mL ( $n=16$ ), η οποία ήταν περίπου 2 φορές μικρότερη από τους πρώην καπνιστές ή από τους ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ (1,28 µg/mL,  $n=108$ ). Αυτή η επίδραση συνοδεύτηκε με αύξηση 24% της εμφανούς κάθαρσης του πλάσματος της ερλοτινίμης. Σε μια μελέτη φάσης I κλιμακούμενης δόσης σε ασθενείς με MMKP, οι οποίοι ήταν καπνιστές, οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση προσδιόρισαν αναλογική αύξηση της δόσης έκθεσης στην ερλοτινίμη όταν η δόση της ερλοτινίμης αυξήθηκε από 150 mg στη μέγιστη ανεκτή δόση των 300 mg. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε μια δόση 300 mg σε καπνιστές σε αυτή τη μελέτη ήταν 1,22 µg/mL ( $n=17$ ). Βλέπε στις παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1.

Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών, οι καπνιστές πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια λήψης ερλοτινίμπης, καθώς σε αντίθετη περίπτωση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα θα μπορούσαν να μειωθούν.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η παρουσία ενός οπιοειδούς φάνηκε να αυξάνει την έκθεση σε ποσοστό περίπου 11%.

Διενεργήθηκε μία δεύτερη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού η οποία ενσωμάτωσε τα στοιχεία για την ερλοτινίμπη από 204 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος οι οποίοι έλαβαν ερλοτινίμπη συν γεμισταβίνη. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε ότι οι συμμεταβλητές που είχαν επίδραση στην κάθαρση της κρεατινίνης σε ασθενείς από τη μελέτη για το πάγκρεας ήταν πολύ παρόμοιες με αυτές που είχαν παρατηρηθεί στην προηγούμενη φαρμακοκινητική ανάλυση με έναν μόνο παράγοντα. Δεν ταυτοποιήθηκαν νέες επιδράσεις συμμεταβλητών. Η συγχορήγηση της γεμισταβίνης δεν είχε καμία επίδραση στην κάθαρση της ερλοτινίμπης του πλάσματος.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ερλοτινίμπη υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως από το ήπαρ. Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κλίμακα Child Pugh 7-9), ο γεωμετρικός μέσος της ερλοτινίμπης  $AUC_{0-t}$  και  $C_{max}$  ήταν 27000 ng•h/mL και 805 ng/mL, αντίστοιχα, συγκριτικά με 29300 ng•h/mL και 1090 ng/mL σε ασθενείς με επαρκή ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με πρωτοπαθή καρκίνο ήπατος ή ηπατικές μεταστάσεις. Παρόλο που η  $C_{max}$  είχε μειωμένη στατιστική σημαντικότητα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αυτή η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ερλοτινίμπης. Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της συνολικής χολερυθρίνης στον ορό συσχετίστηκαν με βραδύτερο ρυθμό κάθαρσης της ερλοτινίμπης.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η ερλοτινίμπη και οι μεταβολίτες της δεν απεκκρίνονται σημαντικά από τους νεφρούς, καθώς ποσοστό μικρότερο από το 9% μίας εφάπαξ δόσης απεκκρίνεται στα ούρα. Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε κλινικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης της ερλοτινίμπης και της κάθαρσης της κρεατινίνης, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι επιδράσεις μετά από χρόνια χορήγηση δόσεων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον ένα είδος πειραματοζώων ή σε μελέτη συμπεριλάμβαναν επιδράσεις στον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού (ατροφία, εξέλκωση), στο δέρμα (θυλακιώδης εκφύλιση και φλεγμονή, ερυθρότητα και αλωπεκία), στις ωοθήκες (ατροφία), στο ήπαρ (νέκρωση ήπατος), στους νεφρούς (νέκρωση νεφρικής θηλής και σωληναριακή διάταση) και στον γαστρεντερικό σωλήνα (καθυστερημένη γαστρική εκκένωση και διάρροια). Οι παράμετροι των ερυθρών αιμοσφαιρίων μειώθηκαν και τα λευκά αιμοσφαίρια, κυρίως τα ουδετερόφιλα, αυξήθηκαν. Υπήρχαν αυξήσεις των ALT (αλανινοτρανσαμινάση), AST (ασπαρτική τρανσαμινάση) και χολερυθρίνης, σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν με εκθέσεις αρκετά κάτω από τις κλινικά σημαντικές εκθέσεις.

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η ερλοτινίμπη ενδέχεται να είναι τερατογόνος. Στοιχεία από δοκιμασίες τοξικολογίας στην αναπαραγωγή σε επίμυς και κουνέλια με δόσεις κοντινές στη μέγιστη ανεκτή δόση και/ή στις τοξικές για τη μητέρα δόσεις, κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (εμβρυοτοξικότητα σε επίμυς, εμβρυϊκή απορρόφηση και εμβρυοτοξικότητα σε κουνέλια) και στην

ανάπτυξη (μείωση της ανάπτυξης των νεογνών των θηλαστικών και της επιβίωσης σε επίμυς), αλλά δεν ήταν τερατογόνος και δεν δυσχέρανε τη γονιμότητα. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις.

Η ερλοτινίμη ήταν αρνητική σε συμβατικές μελέτες γενotoξικότητας. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δύο ετών με την ερλοτινίμη που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντίκια ήταν αρνητικές μέχρι τις εκθέσεις που υπερβαίνουν την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση (έως 2 φορές και 10 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, βασισμένες στη  $C_{max}$  και/ή στην AUC).

Μετά από ακτινοβολία με ακτίνες UV παρατηρήθηκε μία ήπια φωτοτοξική δερματική αντίδραση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου:*

Λακτόζη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο Τύπος Α

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Πυρίτιο υδρόφοβο κολλοειδές

*Επικάλυψη δισκίου:*

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000 (E1521)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από Αλουμίνιο/PVC: 30 δισκία

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.



**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**