

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erlotinib Actavis, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Erlotinib Actavis, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

INN. *Erlotinibum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

100 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 83,8 mg laktoosi.

150 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125,7 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Erlotinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tablett: valged ümmargused kaksikkumerad 10 mm suurused õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „A116“.

Erlotinib Actavis 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged ümmargused kaksikkumerad 11 mm suurused õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „A127“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Epidermaalse kasvufaktori retseptorit (EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi.

Üleminek säilitusravile EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kelle haigus on esmavaliku keemiaravi järgselt stabiilne.

Lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi, kui vähemalt üks eelnev keemiaravi skeem on osutunud ebaefektiivseks. Erlotinib Actavis on näidustatud EGFR-i aktiveerivate mutatsioonideta vähipatsientidel, kui teisi ravivõimalusi ei peeta sobivaks.

Erlotiniibi määramisel tuleb arvesse võtta tegureid, mis on seotud elulemuse pikenemisega.

Pikenenud elulemust või ravi teisi kliiniliselt olulisi toimeid ei ole ilmnud retseptor EGFR-IHC negatiivse kasvaja patsientidel (vt lõik 5.1).

##### Pankreasevähk

Erlotiniib kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud metastaatilise pankreasevähi raviks.

Erlotiniibi määramisel tuleb arvesse võtta tegureid, mis on seotud elulemuse pikenemisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Lokaalselt levinud haigusega patsientidel elulemuse pikenemist ei ilmnenud.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Erlotinib Actavis ravi peab toimuma vähiravi kogemusega arsti järelevalve all.

### *Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid*

Heakskiidetud näidustustel tuleb määrata EGFRi mutatsioon (vt lõik 4.1).

Erlotinib Actavis soovitatav ööpäevane annus on 150 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

### *Pankreasevähiga patsiendid*

Erlotinib Actavis'e soovitatav ööpäevane annus on 100 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki kombinatsioonis gemtsitabiiniga (pankreasevähi näidustuse puhul vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kellel ei teki löövet esimese 4...8 ravinädala jooksul, võib uuesti hinnata edasist ravi Erlotinib Actavis'ga (vt lõik 5.1).

Kui vajalik on annuse kohandamine, tuleb annust vähendada 50 mg kaupa (vt lõik 4.4).

Erlotinib Actavis on saadaval 100 mg ja 150 mg tugevustena.

CYP3A4 substraatide ja modulaatorite samaaegsel kasutamisel võib vajalikuks osutuda annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

### *Maksakahjustus*

Erlotiniibi metaboliseerub maksas ja eritub sapiga. Kuigi erlotiniibi ekspositsioon oli sarnane mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh skoor 7...9) ja adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, peab olema ettevaatlik Erlotinib Actavis'e manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Raskete kõrvaltoimete tekkimisel tuleb Erlotinib Actavis annust vähendada või ravi katkestada. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT väärtused  $> 5$  x kõrgemad normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel ei ole Erlotinib Actavis'e kasutamine soovitatav (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega (seerumi kreatiini sisaldus  $> 1,5$  korda kõrgem normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Erlotinib Actavis'e kasutamine soovitatav.

### *Lapsed*

Erlotiniibi ohutus ja efektiivsus heakskiidetud näidustuste puhul alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Erlotinib Actavis'e kasutamine lastel ei ole soovitatav.

### *Suitsetajad*

On tõestatud, et sigarettide suitsetamine vähendab erlotiniibi ekspositsiooni 50...60% võrra. Suitsetaval mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli erlotiniibi maksimaalne talutav annus 300 mg. 300 mg annus ei näidanud paremat efektiivsust teise valiku ravina pärast keemiaravi ebaõnnestumist võrreldes soovitatud 150 mg annusega patsientidel, kes jätkasid suitsetamist. Ohutusandmed olid 300 mg ja 150 mg annuse korral sarnased, siiski märgati erlotiniibi suuremat annust saanud patsientidel lööbe, interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kõhulahtisuse esinemissageduse arvulist suurenemist. Suitsetajatel tuleb soovitada suitsetamisest loobuda (vt lõigud 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### EGFR-i mutatsioonide staatuse hindamine

Kaaludes Erlotinib Actavis'e kasutamist esmavaliku või säilitusravina lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, on tähtis kindlaks määrata patsiendi EGFR mutatsioonide staatus.

Vastavalt kohalikule meditsiinitavale tuleb teostada valideeritud, stabiilne, usaldusväärne ja tundlik eelnevalt kindlaksmääratud positiivse tulemusega analüüs, mille kasutatavus EGFR mutatsioonide staatuse määramisel on tõendatud, kasutades kas koeproovist saadud kasvaja DNA-d või vere- (plasma-) proovist saadud tsirkuleerivat vaba DNA-d (cfDNA).

Kui kasutatakse plasmapõhist cfDNA analüüsi ja tulemus aktiveerivate mutatsioonide suhtes on negatiivne, tuleb plasmapõhise analüüsi võimalike valenegatiivsete tulemuste tõttu võimalusel teha koepõhine analüüs.

#### Suitsetajad

Suitsetajatele tuleb soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest, kuna suitsetajatel on erlotiniibi plasmakontsentratsioon madalam kui mittedsuitsetajatel. Plasmakontsentratsiooni langus on tõenäoliselt kliiniliselt oluline (vt lõigud 4.2, 4.5, 5.1 ja 5.2).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Patsientidel, kes said erlotiniibi mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), pankreasevähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks, on aeg-ajalt teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) taolistest juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhud. NSCLC keskses uuringus BR.21 oli ILD esinemissagedus (0,8%) ühesugune nii platseebo- kui ka erlotiniibi rühmas. NSCLC randomiseeritud kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsis (kontrollrühma puudumise tõttu välistati analüüsist I faasi ja üheharulised II faasi uuringud) oli ILD-taoliste juhtude esinemissagedus erlotiniibi rühmas 0,9%, võrreldes 0,4%-ga kontrollrühmade patsientidel. Pankreasevähi uuringus, kus kasutati kombinatsiooni gemtsitabiiniga, oli ILD-taoliste juhtude esinemissagedus erlotiniibi pluss gemtsitabiini rühmas 2,5% ning platseebo pluss gemtsitabiini rühmas 0,4%. ILD-taolise seisundi kahtlusega patsientidel teatatud diagnoosideks olid pneumoniit, kiirituspneumoniit, ülitundlikkuspneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, interstitsiaalne kopsuhaigus, oblitereeriv bronhioliit, kopsufibroos, ägeda respiratoorse distressi sündroom (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), alveoliit ja kopsuinfiltraadid. Sümptomid ilmnesis mõned päevad kuni mitu kuud pärast erlotiniibravi alustamist. Tihti esines segavaid või soodustavaid tegureid, nagu samaaegne või eelnev keemiaravi, eelnev kiiritusravi, olemasolev parenhümatosne kopsuhaigus, metastaatiline kopsuhaigus või kopsuinfektsioonid. ILD suuremat esinemissagedust (ligikaudu 5%, suremusega 1,5%) on täheldatud Jaapani päritolu patsientidel läbi viidud uuringutes.

Patsientidel, kellel tekivad ägeda algusega uued ja/või progresseeruvad ebaselge põhjusega kopsusümptomid, nagu hingeldus, köha ja palavik, tuleb erlotiniibravi katkestada kuni diagnoosi selgumiseni. Patsiente, kes saavad samaaegselt erlotiniib- ja gemtsitabiinravi, tuleks hoolikalt jälgida ILD-laadse toksilisuse tekkimise osas. Kui diagnoositakse interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb erlotiniib ära jätta ja vajadusel alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

#### Kõhulahtisus, dehüdratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired ja neerupuudulikkus

Kõhulahtisust (sh väga harva surmaga lõppenud juhud) on esinenud ligikaudu 50%-l erlotiniibravi saanud patsientidest ning mõõdukat või tõsist kõhulahtisust tuleb ravida nt loperamiidiga. Mõnel juhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine. Kliinilistes uuringutes vähendati annuseid 50 mg kaupa. Annuse vähendamist 25 mg kaupa ei ole uuritud. Veetustumist põhjustava raske või püsiva kõhulahtisuse, iivelduse, isutuse või oksendamise korral tuleb erlotiniib-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid dehüdratsiooni raviks (vt lõik 4.8). Harva on teatatud hüpokaleemiast ja

neerupuudulikkusest (sh surmaga lõppenud juhud). Mõned juhud olid sekundaarsed kõhulahtisuse, oksendamise ja/või isutuse tõttu tekkinud tõsise dehüdratsiooni tagajärjed, samal ajal kui muude juhtude puhul oli soodustavaks teguriks samaaegne keemiaravi. Raskema või püsivama kõhulahtisuse korral või dehüdratsiooni põhjustavatel juhtudel, eeskätt raskendavate riskiteguritega patsientidel (eriti samaaegselt kasutatav keemiaravi ja muud ravimid, sümptomid või haigused või muud soodustavad seisundid, sh kõrgem vanus), tuleb Erlotiniib Actavis-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid, et patsiendid intensiivselt intravenoosselt rehidreerida. Patsientidel, kellel on risk dehüdratsiooni tekkeks, tuleb lisaks jälgida neerufunktsiooni ja seerumi elektrolüütide (sh kaalium) sisaldust.

#### Hepatiit, maksapuudulikkus

Erlotiniibi kasutamise ajal on harva teatatud maksapuudulikkuse juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda regulaarset maksafunktsiooni kontrollimist. Raske maksafunktsiooni häire kujunemisel tuleb erlotiniibi manustamine katkestada (vt lõik 4.8). Erlotiniib Actavis't ei ole soovitatav kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

#### Seedetrakti perforatsioon

Erlotiniibi saavatel patsientidel on suurem risk seedetrakti perforatsiooni tekkeks, mida on täheldatud aeg-ajalt (sh mõned surmaga lõppenud juhud). Risk on suurenenud patsientidel, kes saavad samaaegselt angiogeneesi pärssivaid ravimeid, kortikosteroide, MSPVA-sid (mittesteroidsed põletikuvastased ained) ja/või taksaani sisaldavat kemoteraapiat või kellel on anamneesis peptiline haavand või divertikuliit. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb Erlotiniib Actavis-ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.8).

#### Bulloossed ja ekfoliatiivsed nahakahjustused

On teatatud bulloosetest, villilistest ja ekfoliatiivsetest nahakahjustustest, sealhulgas väga harva Stevensi-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalnekroolüüsile viitavatest juhtudest, mis mõningatel juhtudel lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Raskete bulloosete, villiliste või ekfoliatiivsete kahjustuste tekkimisel tuleb Erlotiniib Actavis ravi katkestada või lõpetada. Bulloosete ja ekfoliatiivsete nahakahjustustega patsiente tuleb uurida nahainfektsiooni suhtes ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhenditele.

#### Silma kahjustused

Patsiendid, kellel esinevad keratiidile iseloomulikud nähud ja sümptomid nagu äge või progresseeruv silmapõletik, pisaravool, valgustundlikkus, hägune nägemine, silmavalu ja/või silma punetus, peavad otsekohe pöörduma oftalmoloogi poole. Kinnituse saanud haavandilise keratiidi diagnoosi korral tuleb ravi Erlotiniib Actavis'ega katkestada või lõpetada. Keratiidi diagnoosi korral tuleb hoolikalt kaaluda ravi jätkamise riske ja kasu. Erlotiniib Actavis't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis keratiit, haavandiline keratiit või tugev silmade kuivus. Kontaktläätsede kasutamine on samuti keratiidi ja haavandumise riskitegur. Väga harvadel juhtudel on Erlotiniib Actavis'e kasutamise ajal teatatud silma sarvkesta perforatsiooni või haavandite tekkest (vt lõik 4.8).

#### Koostoimed teiste ravimitega

Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada erlotiniibi toimet, samal ajal kui tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad viia toksilisuse suurenemiseni. Samaaegsest ravist sellist tüüpi ravimitega tuleb hoiduda (vt lõik 4.5).

#### Muud koostoimed

Erlotiniibile on iseloomulik vähenenud lahustuvus pH > 5 väärtuste juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d (nt prootonpumba inhibiitorid, H<sub>2</sub>-antagonistid ja antatsiidid), võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Erlotiniibi annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Erlotiniibi kombineerimisest prootonpumba inhibiitoritega tuleb hoiduda. Erlotiniibi ning H<sub>2</sub>-antagonistide ja antatsiidide samaaegse manustamise mõju on teadmata, kuid biosaadavuse vähenemine on tõenäoline. Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsioonide samaaegsest kasutamisest hoiduda (vt lõik 4.5). Kui erlotiniibravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast erlotiniibi ööpäevase annuse manustamist.

## Abiained

### *Laktoos*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### *Naatrium*

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Erlotiniib ja teised CYP substraadid

Erlotiniib on CYP1A1 tugevatoimeline inhibiitor ning CYP3A4 ja CYP2C8 mõõdukas inhibiitor, samuti UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronisatsiooni tugev inhibiitor *in vitro*.

CYP1A1 tugeva inhibeerimise füsioloogiline tähtsus on teadmata, kuna CYP1A1 ekspressioon inimese kudedes on väga piiratud.

Erlotiniibi manustamisel koos tsiprofloksatsiiniga, mis on CYP1A2 mõõdukas inhibiitor, suurenes erlotiniibi ekspositsioon [AUC] märkimisväärselt 39% võrra, samal ajal kui  $C_{max}$  statistiliselt olulist muutust ei täheldatud. Sarnaselt suurenes aktiivse metaboliidi ekspositsioon: AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ligikaudu 60% ja 48% võrra. Selle suurenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Ettevaatust tuleb rakendada tsiprofloksatsiini või CYP1A2 tugevate inhibiitorite (nt fluvoksamiin) kombineerimisel erlotiniibiga. Erlotiniibiga seotud kõrvaltoimete esinemisel võib erlotiniibi annust vähendada.

Eelnev ravi erlotiniibiga või selle samaaegne manustamine ei muutnud prototüüpsete CYP3A4 substraatide midasolaami ja erütromütsiini kliirensit, kuid vähendas midasolaami suukaudset bioaadavust kuni 24% võrra. Teisest kliinilisest uuringust ilmnes, et erlotiniib ei mõjuta samaaegselt manustatud CYP3A4/2C8 substraadi paklitakseeli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline märkimisväärne mõju teiste CYP3A4 substraatide kliirensile.

Glükuronisatsiooni inhibeerimine võib põhjustada koostoimeid ravimitega, mis on UGT1A1 substraadid ja metaboliseeruvad ainult selle kaudu. Patsientidel, kellel on madal UGT1A1 ekspressioonitase või esineb geneetiliselt glükuronisatsiooni häireid (nt Gilberti sündroom), võib tekkida seerumi bilirubiinisalduse suurenemine ja neid tuleb ravida ettevaatusega.

Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ka ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja CYP1B1 kaudu kasvajakoes. Võimalikud on koostoimed toimeainetega, mis metaboliseeruvad nende ensüümide kaudu või on nende inhibiitorid või indutseerijad.

CYP3A4 aktiivsuse tugevate inhibiitorite toime väheneb erlotiniibi metabolism ja suureneb plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus suurenes erlotiniibi ja CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooli (200 mg suu kaudu kaks korda päevas 5 päeva jooksul) koosmanustamisel erlotiniibi ekspositsioon (AUC 86% ja  $C_{max}$  69%). Seetõttu peab olema ettevaatlik erlotiniibi kombineerimisel CYP3A4 tugeva inhibiitoriga, nagu asooli tüüpi seenevastased ravimid (st ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool), proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin või klaritromütsiin. Vajadusel tuleb erlotiniibi annust vähendada, eriti toksilisuse ilmnemisel.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse indutseerijate toime kiireneb erlotiniibi metabolism ja väheneb oluliselt erlotiniibi plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus viis erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 indutseerija

rifampitsiini (600 mg suukaudselt üks kord päevas 7 päeva jooksul) koosmanustamine erlotiniibi mediaanse AUC 69% vähenemiseni. Rifampitsiini manustamisel koos erlotiniibi ühekordse 450 mg annusega oli erlotiniibi keskmine ekspositsioon (AUC) 57,5% väiksem kui pärast erlotiniibi ühekordse 150 mg annuse manustamist ilma rifampitsiinita. Seetõttu tuleb hoiduda erlotiniibi manustamisest koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Patsientide puhul, kellel on erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 indutseerija (nt rifampitsiini) samaaegne kasutamine siiski vajalik, tuleb kaaluda annuse suurendamist 300 mg-ni ja ohutuse (sh neeru- ja maksafunktsioon ning seerumi elektrolüüdid) hoolikat jälgimist ning kui ravi on hästi talutav enam kui 2 nädala jooksul, võib kaaluda annuse edasist suurendamist 450 mg-ni koos ohutuse hoolika jälgimisega. Ekspositsiooni vähenemine võib ilmneda ka teiste indutseerijate puhul nagu fenütoin, karbamasepiin, barbituraadid või naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*). Nende toimeainete kombineerimisel erlotiniibiga tuleb rakendada ettevaatust. Võimalusel tuleks kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, millel puudub tugev CYP3A4 indutseeriv toime.

#### Erlotiniib ja kumariini tüüpi antikoagulandid

Erlotiniibi saavatel patsientidel on kirjeldatud koostoimeid kumariini tüüpi antikoagulantidega, sh varfariiniga, mis on viinud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalized Ratio*, INR) tõusu ja verejooksude tekkeni, mis mõningatel juhtudel on lõppenud surmaga. Patsiente, kes võtavad kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb regulaarselt jälgida protrombiiniaja või INR võimalike muutuste suhtes.

#### Erlotiniib ja statiinid

Erlotiniibi kombineerimisel statiiniga võib suureneada võimalus statiini poolt indutseeritud müopaatia, kaasa arvatud rabdomüolüüsi tekkeks, mida on täheldatud harva.

#### Erlotiniib ja suitsetajad

Farmakokineetilise koostoimeuuringu tulemused näitasid AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub> ja plasmakontsentratsiooni olulist 2,8-, 1,5- ja 9-kordset vähenemist 24 tundi pärast erlotiniibi manustamist suitsetajatel mitteduitsetajatega võrreldes. Seetõttu tuleb veel suitsetavatele patsientidele soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest nii varakult kui võimalik pärast erlotiniibravi alustamist, kuna vastasel korral väheneb erlotiniibi plasmakontsentratsioon. Uuringu CURRENTS andmetel ei leitud aktiivsetel suitsetajatel tõendeid mingi kasu kohta erlotiniibi suurema 300 mg annuse võrdluses soovitatava 150 mg annusega. Ohutusandmed olid 300 mg ja 150 mg annuse korral sarnased, siiski märgati erlotiniibi suuremat annust saanud patsientidel lööbe, interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kõhulahtisuse esinemissageduse arvulist suurenemist (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

#### Erlotiniib ja P-glükoproteiini inhibiitorid

Erlotiniib on toimeaine kandja P-glükoproteiini substraat. P-glükoproteiini inhibiitorite (nt tsüklosporiin ja verapamiil) samaaegne manustamine võib põhjustada erlotiniibi jaotumise ja/või eliminatsiooni muutumist. Selle koostoime tagajärjed (nt toksiline mõju kesknärvisüsteemile) ei ole kindlaks tehtud. Nimetatud olukordades peab rakendama ettevaatust.

#### Erlotiniib ja pH-d muutvad ravimid

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH > 5 väärtuste juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d, võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Erlotiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitori (PPI) omeprasooliga vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [C<sub>max</sub>] vastavalt 46% ja 61% võrra. T<sub>max</sub> ega poolväärtusaeg ei muutunud. Erlotiniibi samaaegsel manustamisel koos H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistiga ranitidiiniga annuses 300 mg vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [C<sub>max</sub>] vastavalt 33% ja 54% võrra. Erlotiniibi annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Ent kui erlotiniibi manustati 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini kaks korda päevas manustatavat 150 mg annust, vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [C<sub>max</sub>] ainult 15% ja 17% võrra. Antatsiidide toimet erlotiniibi imendumisele ei ole uuritud, kuid imendumine võib olla häiritud, põhjustades plasmakontsentratsiooni madalama taseme. Kokkuvõtteks tuleb vältida erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega. Kui erlotiniibravi ajal peetakse antatsiidide kasutamist vajalikuks, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast erlotiniibi ööpäevase annuse manustamist. Kui kaalutakse ranitidiini kasutamist, tuleb seda manustada erinevatel

kellaegadel; st erlotiniibi tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini manustamist.

#### Erlotiniib ja gemtsitabiin

Ib faasi uuringus ei täheldatud gemtsitabiini märkimisväärset toimet erlotiniibi farmakokineetikale ega erlotiniibi märkimisväärset toimet gemtsitabiini farmakokineetikale.

#### Erlotiniib ja karboplatiin/paklitakseel

Erlotiniibi toimel suureneb plaatina kontsentratsioon. Kliinilises uuringus, kus erlotiniibiga samaaegselt manustati karboplatiini ja paklitakseeli, suurenes kogu plaatina AUC<sub>0-48</sub> 10,6%. Kuigi see erinevus on statistiliselt oluline, ei loetud selle ulatust kliiniliselt oluliseks. Kliinilises praktikas võib esineda muid kaasuvaid tegureid, mis viivad karboplatiini ekspositsiooni suurenemiseni, näiteks neerukahjustus. Karboplatiin ega paklitakseel ei omanud olulist toimet erlotiniibi farmakokineetikale.

#### Erlotiniib ja kapetsitabiin

Kapetsitabiin võib põhjustada erlotiniibi kontsentratsiooni suurenemist. Erlotiniibi manustamisel koos kapetsitabiiniga täheldati erlotiniibi AUC statistiliselt olulist suurenemist ja C<sub>max</sub> piiripealset suurenemist, kui neid väärtusi võrreldi ühes teises uuringus täheldatud väärtustega, kus erlotiniibi kasutati monoterapiana. Erlotiniib ei omanud olulist toimet kapetsitabiini farmakokineetikale.

#### Erlotiniib ja proteasoomi inhibiitorid

Toimemehhanismi tõttu võivad proteasoomi inhibiitorid, kaasa arvatud bortesomiib, mõjutada EGFR-i inhibiitorite (sh erlotiniib) toimet. Seda tõestavad piiratud kliinilised andmed ja prekliinilised uuringud, kus ilmnes EGFR-i lagundamine proteasoomi toimel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Erlotiniibi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes ei ole ilmnenud teratogeensust ega kõrvalekaldeid poegimisel. Siiski ei saa välistada ebasoodsat toimet rasedusele, sest rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutes on täheldatud embrüo/loote letaalsuse suurenemist (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

#### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad erlotiniibravi ajal hoiduma rasedusest. Ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit. Ravi tohib rasedatel jätkata vaid juhul kui potentsiaalne kasu emale kaalub üles riski lootele.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas erlotiniib eritub inimese rinnapiima. Erlotiniib Actavis'e mõju rinnapiima tekkele ja ravimi esinemisele rinnapiimas ei ole hinnatud. Kuna võimalik kahjulik toime imikule on teadmata, tuleb emadele soovitada, et nad ei toidaks erlotiniibravi ajal ja vähemalt kaks nädalat pärast viimast annust last rinnaga.

#### Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud fertiilsuse langust. Siiski ei saa välistada ebasoodsat toimet fertiilsusele, sest loomkatsetes on täheldatud toimeid reproduktiivsetele näitajatele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud; samas ei ole erlotiniib seotud vaimse võimekuse langusega.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Erlotiniibi ohutuse hindamine põhineb üle 1500 patsiendilt saadud andmetel. Need patsiendid olid raviks saanud vähemalt ühe erlotiniibi 150 mg-se annuse monoterapiiana. Samuti põhineb hinnang üle 300 patsiendilt saadud andmetel, kes said 100 mg või 150 mg erlotiniibi kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes erlotiniibiga üksinda või kombinatsioonis keemiaraviga on kokku võetud *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) klassi tabelis 1. Loetletud kõrvaltoimed olid teatatud vähemalt 10%-l patsientidest (erlotiniibi rühmas) ja neid esines erlotiniibiga ravi saanud patsientidel sagedamini ( $\geq 3\%$ ) kui võrdlusrühmas. Teised kõrvaltoimed, sealhulgas ka teistest uuringutest, on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 2.

Kliinilistest uuringutest ilmnenu kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klassides. Kõrvaltoimeid esinemissageduse järgi liigitatakse järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

### Mitteväikerakk-kopsuvähk (erlotiniibi manustamine monoterapiiana)

#### EGFRi mutatsiooniga patsientide esmane ravi

Avatud randomiseeritud III faasi uuringus ML 20650, kus osales 154 patsienti, hinnati erlotiniibi ohutust esmavaliku ravina 75-l EGFRi aktiveerivate mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil; nendel patsientidel uusi ohutuslaseid probleeme ei täheldatud.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida täheldati uuringus ML 20650 erlotiniibiga ravitud patsientidel, olid lööve ja kõhulahtisus (eri raskusastmega lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus oli vastavalt 80% ja 57%), nendest enamik oli 1. või 2. raskusastmega ning taandusid ilma ravita. 3. raskusastme lööve ja kõhulahtisus tekkisid vastavalt 9%-l ja 4%-l patsientidest. 4. raskusastme löövet ega kõhulahtisust ei täheldatud. Nii lööbe kui ka kõhulahtisuse tõttu katkestati ravi erlotiniibiga 1%-l patsientidest. Annuse muutmine (ravi katkestamine või annuse vähendamine) lööbe ja kõhulahtisuse tõttu osutus vajalikuks vastavalt 11%-l ja 7%-l patsientidest.

#### Säilitusravi

Kahes teises topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuringus BO18192 (SATURN) ja BO25460 (IUNO) manustati erlotiniibi säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi. Nendes uuringutes osales kokku 1532 kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti pärast esmavaliku standardset platinapreparaati sisaldavat keemiaravi, uusi ohutuslaseid riske ei ilmnenu.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida täheldati erlotiniibiga ravitud patsientidel uuringutes BO18192 ja BO25460, olid lööve (BO18192: kõik astmed 49,2%; 3. aste: 6,0%; BO25460: kõik astmed 39,4%, 3. aste: 5,0%) ja kõhulahtisus (BO18192: kõik astmed 20,3%; 3. aste: 1,8%; BO25460: kõik astmed 24,2% 3. aste: 2,5%). 4. raskusastme löövet või kõhulahtisust ei täheldatud kummaski uuringus. Lööbe ja kõhulahtisuse tõttu katkestas ravi erlotiniibiga vastavalt 1% ja  $< 1\%$  patsientidest uuringus BO18192, samal ajal kui uuringus BO25460 ei katkestanud lööbe või kõhulahtisuse tõttu ravi ükski patsient. Annuse muutmist (ravi katkestamist või annuse vähendamist) vajas lööbe ja kõhulahtisuse tõttu vastavalt 8,3% ja 3% patsientidest uuringus BO18192 ning 5,6% ja 2,8% patsientidest uuringus BO25460.

#### Teisene ravi ja lisaravi

Randomiseeritud topeltpimeuuringus (BR.21: erlotiniibi manustamine teise valiku ravina) olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed lööve (75%) ja kõhulahtisus (54%). Enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed, mis taandusid ilma sekkumiseta. Erlotiniibiga ravitud patsientidel oli 3./4. astme lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus vastavalt 9% ja 6%;



kummagi kõrvaltoime tõttu katkestas uuringu 1% patsientidest. Annuse vähendamine lööbe ja kõhulahtisuse tõttu osutus vajalikuks vastavalt 6% ja 1% patsientidest. Uuringus BR.21 oli mediaanaeg lööbe tekkeni 8 päeva ja mediaanaeg kõhulahtisuse tekkeni 12 päeva.

Üldiselt avaldub lööve kerge või mõõduka erütematoosse ja papulopustuloosse lööbena, mis võib tekkida või süveneda päikese eest katmata nahapiirkondadel. Patsientidel, kes viibivad päikese käes, soovitatakse kasutada kaitseriietust ja/või päikesekaitsevahendeid (nt mineraale sisaldavaid preparaate).

#### Pankreasevähk (erlotiniibi manustamine koos gemtsitabiiniga)

Keskkes uuringus PA.3 pankreasevähiga patsientidel, kes said 100 mg erlotiniibi pluss gemtsitabiini, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed väsimus, lööve ja kõhulahtisus. Erlotiniibi pluss gemtsitabiini rühmas täheldati 3./4. raskusastme löövet ja kõhulahtisust 5% patsientidest. Mediaanaeg lööbe ja kõhulahtisuse tekkeni oli vastavalt 10 ja 15 päeva. Nii lööbe kui kõhulahtisuse tõttu vähendati annust 2% patsientidest ning uuringu katkestas kuni 1% patsientidest, kes said erlotiniibi pluss gemtsitabiini.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis ilmsid  $\geq 10\%$  patsientidel uuringutes BR.21 (ravitud erlotiniibiga) ja PA.3 (ravitud erlotiniibi ja gemtsitabiiniga) ning kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini ( $\geq 3\%$ ) kui platseebo grupis uuringutes BR.21 (ravitud erlotiniibiga) ja PA.3 (ravitud erlotiniibi ja gemtsitabiiniga)

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib (BR.21) N = 485			Erlotiniib (PA.3) N = 259			Kõrgeima esinemissageduse kategooria
	mistaheaste	3	4	mistaheaste	3	4	
	%	%	%	%	%	%	
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i> Infektsioon*	24	4	0	31	3	<1	Väga sage
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> Anoreksia	52	8	1	-	-	-	Väga sage
Kehakaalu langus	-	-	-	39	2	0	Väga sage
<i>Silma kahjustused</i> Kuiv keratokonjunktiviit	12	0	0	-	-	-	Väga sage
Konjunktiviit	12	<1	0	-	-	-	Väga sage
<i>Psühhiaatrilised häired</i> Depressioon	-	-	-	19	2	0	Väga sage
<i>Närvisüsteemi häired</i> Neuropaatia	-	-	-	13	1	<1	Väga sage
Peavalu	-	-	-	15	<1	0	Väga sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> Hingeldus	41	17	11	-	-	-	Väga sage
Köha	33	4	0	16	0	0	Väga sage
<i>Seedetrakti häired</i> Kõhulahtisus**	54	6	<1	48	5	<1	Väga sage
Iiveldus	33	3	0	-	-	-	Väga sage

Oksendamine	23	2	<1	-	-	-	Väga sage
Stomatiit	17	<1	0	22	<1	0	Väga sage
Kõhuvalu	11	2	<1	-	-	-	Väga sage
Düspepsia	-	-	-	17	<1	0	Väga sage
Kõhupuhitus	-	-	-	13	0	0	Väga sage
<i>Naha ja nahaaluskoeh kahjustused</i>							
Lööve***	75	8	<1	69	5	0	Väga sage
Sügelus	13	<1	0	-	-	-	Väga sage
Nahakuivus	12	0	0	-	-	-	Väga sage
Alopeetsia	-	-	-	14	0	0	Väga sage
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>							
Väsimus	52	14	4	73	14	2	Väga sage
Pürektsia	-	-	-	36	3	0	Väga sage
Tükitunne naha all	-	-	-	12	0	0	Väga sage

\*Tõsisteks infektsioonideks koos neutropeeniaga või ilma on olnud pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

\*\*Võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemia ja neerupuudulikkuse teket.

\*\*\*Lööve hõlmas aknetaolist löövet

- vastab piirist madalamale jäävale protsendile.

Tabel 2. Kõrvaltoimete kokkuvõtte esinemissageduse kategooriate järgi:

Organsüsteem	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Väga harv (< 1/10 000)
Silma kahjustused		Keratiit Konjunktiiviit <sup>1</sup>	Ripsmete muutused <sup>2</sup>		Sarvkesta perforatsioonid Sarvkesta haavandid Uveit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Nina-verejooks	Tõsine interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>3</sup>		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus <sup>7</sup>	Seedetrakti verejooks <sup>4</sup>	Seedetrakti perforatsioonid <sup>7</sup>		
Maksa ja sapiteede häired	Kõrvalekalded maksa-funktsiooni testides <sup>5</sup>			Maksa-puudulikkus <sup>6</sup>	
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Lööve	Alopeetsia Naha kuivus <sup>1</sup> Paronühhia Follikuliit Akne / aknetaoline dermatiit Nahalõhed	Hirsutism Kulmude muutused Haprad küüned ja küunte irdumine Kerged naha-reaktsioonid	Palmo-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaal-nekrolüüs <sup>7</sup>

			nagu hüperpigmentatsioon		
Neerude ja kuseteede häired		Neeru-puudulikkus <sup>1</sup>	Nefriit <sup>1</sup> Proteинуuria <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Kliinilises uuringus PA.3.

<sup>2</sup> Kaasa arvatud sissekasvanud ripsmed, ripsmete ülemäärane kasv ja tihenemine.

<sup>3</sup> Sealhulgas surmaga lõppenud juhud erlotiniibi mitteväikerakk-kopsuvähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel (vt lõik 4.4). Suuremat esinemissagedust on täheldatud Jaapani päritolu patsientidel (vt lõik 4.4).

<sup>4</sup> Kliinilistes uuringutes on mõningaid juhtusid seostatud varfariini ja mõningaid MSPVA samaaegse manustamisega (vt lõik 4.5).

<sup>5</sup> Sealhulgasalaniinaminotransferaasi [ALAT] ja aspartaaminotransferaasi [ASAT] aktiivsuse ning bilirubiinisalduse suurenemine. Neid kõrvaltoimeid esines väga sageli kliinilises uuringus PA.3 ja sageli kliinilises uuringus BR.21. Need juhud olid peamiselt kerge või mõõduka raskusega, mööduvad või seotud maksametastaasidega.

<sup>6</sup> Sealhulgas surmajuhud. Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine (vt lõik 4.4).

<sup>7</sup> Sealhulgas surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Terved isikud on talunud erlotiniibi ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 1000 mg ja vähipatsiendid kuni 1600 mg. Tervetel isikutel olid korduvad kaks korda ööpäevas manustatavad 200 mg annused halvasti talutavad alles pärast mõnepäevast ravi. Nende uuringute andmete põhjal võivad soovitatava annuse ületamisel ilmnedarasked kõrvaltoimed, nagu kõhulahtisus, lööve ja võimalik maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine.

### Ravi

Üleannustamise kahtluse korral tuleb erlotiniibi manustamine lõpetada ja alustada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EB02

### Toimemehhanism

Erlotiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori/epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori (EGFR, tuntud ka kui HER1) türosiinkinaasi inhibiitor. Erlotiniib inhibeerib tugevalt EGFR-i rakusisest fosforüülimist. EGFR on ekspresseeritud tervete rakkude ja vähirakkude pinnal. Mittekliinilistes mudelites viib EGFR-i fosfotürosiini inhibeerimine raku staasi ja/või surmani.

EGFR-i mutatsioonid võivad viia anti-apoptootiliste ja proliferatsiooni signaaliradade konstitutiivse aktivatsioonini. Erlotiniibi tõhus toime EGFR-vahendatud signaalide blokeerimisele nendes EGFR-i mutatsioonidega kasvajates on tingitud erlotiniibi tihedast seondumisest ATP sidumiskohaga EGFR-i muteerunud kinaasi domeenis. Allavoolu signaalide blokeerimise tulemusena lõpeb rakkude proliferatsioon ning raku surm kutsutakse esile seismise apoptoosiraja kaudu. Kasvaja taandarengut on täheldatud EGFR-i aktiveeruvate mutatsioonide ekspressiooni hiiremudelites.

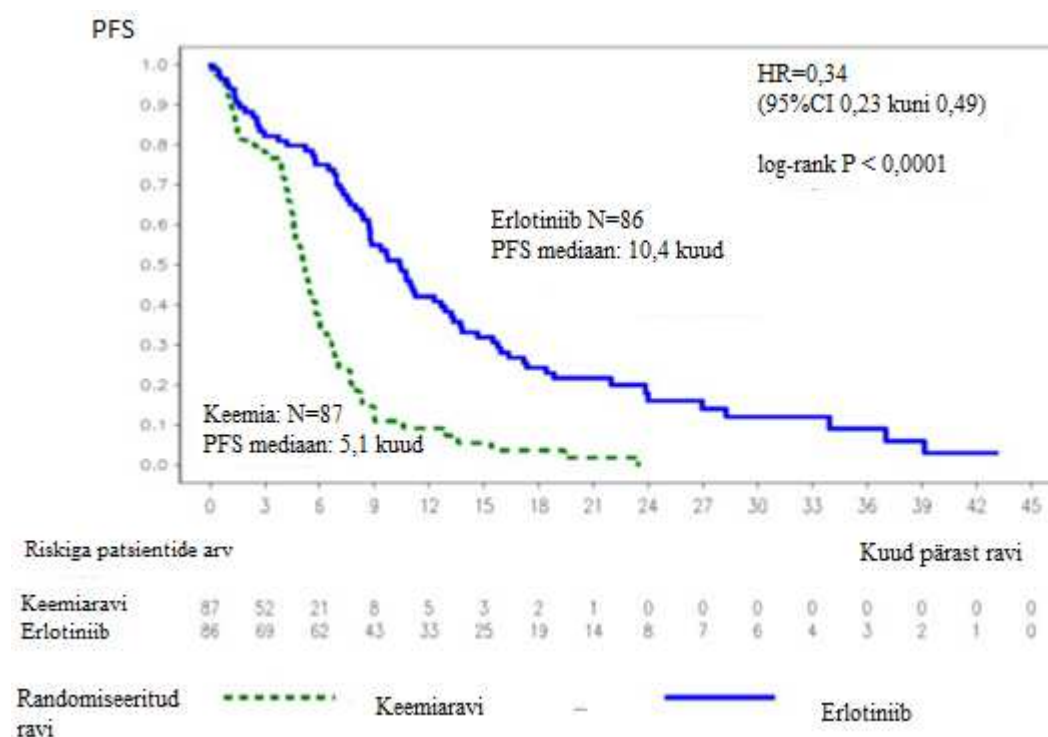
## Kliiniline efektiivsus

### Mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) esmavaliku ravi EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega patsientidel (erlotiniibi manustamine monoterapiana):

Erlotiniibi efektiivsust esmavaliku ravina EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega NSCLC patsientidel demonstreeriti III faasi randomiseeritud avatud uuringus (ML20650, EURTAC). Selles uuringus osalesid valge nahavärviga patsiendid, kellel oli metastaatiline või lokaalselt kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk (staadium IIIB ja IV) ning kes ei olnud kaugelearenenud haiguse tõttu eelnevalt saanud kemoterapiat ega ühtki süsteemset kasvajavastast ravi ja kellel esinesid mutatsioonid EGFR-i türosiinkinaasi domeenis (ekson 19 deletsioon või ekson 21 mutatsioon). Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama erlotiniibi annuses 150 mg üks kord ööpäevas või kuni 4 tsüklit plaatinapreparaati sisaldavat paaris-keemiaravi.

Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS). Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 5.

Joonis 1. Uurija poolt hinnatud PFS-i Kaplan-Meieri kõver uuringus ML20650 (EURTAC) (2012. a aprilli vaheandmete põhjal)



Tabel 3: Erlotiniib *versus* keemiaravi efektiivsuse tulemused uuringus ML20650 (EURTAC)

		Erlotiniib	Keemiaravi	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus
Kavandatud vahe-analüüs (35% OS lõplikud andmed) (n=153)		n=77	n=76		
Vaheandmete kuupäev: august 2010	Esmane tulemusnäitaja: progressioonivaba elulemus (PFS, mediaan kuudes)* Uurija hinnatud **	9,4	5,2	0,42 [0,27...0,64]	p < 0,0001
	Sõltumatu hinnang **	10,4	5,4	0,47 [0,27...0,78]	p = 0,003
	Parim üldine ravivastuse määr (CR/PR)	54,5%	10,5%		p < 0,0001
	Üldine elulemus (OS) (kuud)	22,9	18,8	0,8 [0,47...1,37]	p = 0,4170
Uuriv analüüs (40% OS lõplikud andmed) (n=173)		n = 86	n = 87		
Vaheandmete kuupäev: jaanuar 2011	PFS (mediaan kuudes), uurija hinnatud	9,7	5,2	0,37 [0,27...0,54]	p < 0,0001
	Parim üldine ravivastuse määr (CR/PR)	58,1%	14,9%		p < 0,0001
	OS (kuud)	19,3	19,5	1,04 [0,65...1,68]	p = 0,8702
Ajakohastatud analüüs (62% OS lõplikud andmed) (n=173)		n = 86	n = 87		
Vaheandmete kuupäev: aprill 2012	PFS (mediaan kuudes)	10,4	5,1	0,34 [0,23...0,49]	p < 0,0001
	OS*** (kuud)	22,9	20,8	0,93 [0,64...1,36]	p = 0,7149

CR=täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus

\* Tähteldati haiguse progresseerumise või surma riski 58% vähenemist

\*\* Uurija ja sõltumatu hindamiskomisjoni poolt antud hinnangute üldine kokkulangevuse määr oli 70%

\*\*\* Tähteldati suurt ravivahetuse määra: 82% kemoterapia rühma patsientidest sai järgnevat ravi EGFR türosiinkinaasi inhibiitoriga ja kõik peale kahe nendest patsientidest said selle järgselt erlotiniibi.

#### NSCLC säilitusravi pärast esmavaliku keemiaravi (erlotiniibi manustamine monoterapiana):

Erlotiniibi efektiivsust ja ohutust NSCLC säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi on uuritud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (BO18192, SATURN). Selles uuringus osales 889 lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC patsienti, kelle haigus ei progresseerunud pärast platinapreparaati sisaldava keemiaravi 4 tsükli. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama kas erlotiniibi annuses 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) kõikidel patsientidel. Uuringueelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli ECOG sooritusvõime (PS) > 1, märkimisväärne kaasnev maksa- või neeruhaigus.

Selle uuringu üldpopulatsioonis ilmnes kasu esmase progressioonivaba elulemuse tulemusnäitaja (riskitiheduste suhe (*hazard rate*, HR) = 0,71; p < 0,0001) ja teise üldise elulemuse tulemusnäitaja (HR = 0,81; p = 0,0088) osas. Kuid suurimat kasu tähteldati eelnevalt kindlaksmääratud uurivas analüüsis EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega patsientidel (n = 49), mis näitas olulist kasu progressioonivaba elulemuse osas (HR = 0,10; 95% CI 0,04...0,25; p < 0,0001) ja üldise elulemuse riskitiheduste suhte osas (HR) 0,83 (95% CI 0,34...2,02). 67% platseebot saanud patsientidest EGFR-i

mutatsiooni suhtes positiivses alarühmas said teise või edasise valiku ravi EGFR-TKI-dega.

Uuringus BO25460 (IUNO) osales 643 kaugelearenenud NSCLC patsienti, kelle kasvajas ei olnud EGFR-i aktiveerivat mutatsiooni (ekson 19 deletsioon või ekson 21 L858R mutatsioon) ning kellel ei olnud tekkinud haiguse progresseerumist pärast nelja tsükli platinaapreparaati sisaldavat keemiaravi.

Uuringu eesmärk oli võrrelda üldist elulemust pärast esmavaliku säilitusravi erlotiniibiga ja pärast erlotiniibi manustamist haiguse progresseerumise ajal. Uuringus ei saavutatud esmast tulemusnäitajat. Erlotiniibi manustamisel esmavaliku säilitusravina ei olnud üldine elulemus parem kui erlotiniibi kasutamisel teise valiku ravina patsientidel, kelle kasvajas ei olnud EGFR-i aktiveerivat mutatsiooni (HR = 1,02; 95% CI 0,85...1,22, p = 0,82). Teise tulemusnäitaja PFS osas ei täheldatud erinevust säilitusravina kasutatud erlotiniibi ja platseebo vahel (HR = 0,94; 95% CI 0,80...1,11; p = 0,48).

Uuringust BO25460 (IUNO) saadud andmete põhjal ei ole soovitatav erlotiniibi kasutada esmavaliku säilitusravina ilma EGFR-i aktiveeriva mutatsioonita patsientidel.

*NSCLC ravi pärast vähemalt ühe eelneva keemiaravi skeemi osutumist ebaefektiivseks (erlotiniibi manustamine monoterapiana):*

Erlotiniibi efektiivsust ja ohutust teise/kolmanda valiku ravina demonstreeriti randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga uuringus (BR.21), kus osales 731 lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC patsienti, kellel oli vähemalt üks keemiaravi skeem osutunud ebaefektiivseks. Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama erlotiniibi 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord ööpäevas. Uuringu tulemusnäitajateks olid üldine elulemus, progressioonivaba elulemus (PFS), ravivastuse sagedus, ravivastuse kestus, aeg kopsuvähiga seotud sümptomite (köha, hingeldus ja valu) süvenemiseni ja ohutus. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus.

Demograafilised tunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest olid mehed ja ligikaudu ühel kolmandikul oli uuringueelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*performance status*, PS) 2 ning 9% oli uuringueelne ECOG PS 3. 93% ja 92% kõigist patsientidest vastavalt erlotiniibi ja platseeborühmas olid saanud eelnevat platinaapreparaate sisaldavat ravi ning vastavalt 36% ja 37% kõigist patsientidest olid saanud eelnevat taksaanravi.

Surma kohandatud riskitiheduste suhe (HR) erlotiniibi rühmas platseeborühma suhtes oli 0,73 (95% CI 0,60...0,87) (p = 0,001). Patsientide protsent, kes olid elus 12 kuu möödudes, oli 31,2% ja 21,5% vastavalt erlotiniibi ja platseeborühmas. Mediaanne üldine elulemus oli erlotiniibi rühmas 6,7 kuud (95% usaldusvahemik [CI] 5,5...7,8 kuud) ja platseeborühmas 4,7 kuud (95% CI 4,1...6,3 kuud).

Mõju üldisele elulemusele uuriti enamiku patsientide alamrühmade lõikes. Erlotiniibi mõju üldisele elulemusele oli sarnane patsientidel, kelle uuringueelne ECOG PS oli 2...3 (riskitiheduste suhe = 0,77; 95% CI 0,6...1,0) või 0...1 (riskitiheduste suhe = 0,73; 95% CI 0,6...0,9), meessoost (riskitiheduste suhe = 0,76; 95% CI 0,6...0,9) või naissoost patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,80; 95% CI 0,6...1,1), alla 65-aastastel patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,75; 95% CI 0,6...0,9) või vanematel patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,79; 95% CI 0,6...1,0), patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ühe ravikuuri (riskitiheduste suhe = 0,76; 95% CI 0,6...1,0) või rohkem kui ühe eelneva ravikuuri (riskitiheduste suhe = 0,75; 95% CI 0,6...1,0), valge rassi (riskitiheduste suhe = 0,79; 95% CI 0,6...1,0) või Aasia päritolu patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,61; 95% CI 0,4...1,0), adenokartsinoomiga patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,71; 95% CI 0,6...0,9) või lamerakk-kartsinoomiga patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,67; 95% CI 0,5...0,9), kuid mitte teiste histoloogiatega patsientidel (riskitiheduste suhe = 1,04; 95% CI 0,7...1,5), haiguse IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,92; 95% CI 0,7...1,2) või väiksema kui IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,65; 95% CI 0,5...0,8). Patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud, oli erlotiniibist palju suurem kasu (elulemuse riskitiheduste suhe = 0,42; 95% CI 0,28...0,64), võrrelduna praeguste või endiste suitsetajatega (riskitiheduste suhe = 0,87; 95% CI 0,71...1,05).

45% teadaoleva EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidest oli riskitiheduste suhe 0,68 (95% CI 0,49...0,94) EGFR-positiivsete tuumorite ja 0,93 (95% CI 0,63...1,36) EGFR-negatiivsete tuumoritega patsientidel (defineeritud IHC abil, kasutades EGFR pharmDx testikomplekti ja defineerides EGFR-negatiivsena juhu, kui värvub vähem kui 10% kasvajakarake). Ülejäänud 55%-l teadmata EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidel oli riskitiheduste suhe 0,77 (95% CI 0,61...0,98).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli erlotiniibi rühmas 9,7 nädalat (95% CI 8,4...12,4 nädalat) ja platseeborühmas 8,0 nädalat (95% CI 7,9...8,1 nädalat).

Objektiivne ravivastuse sagedus RECIST-i järgi oli erlotiniibi rühmas 8,9% (95% CI 6,4...12,0%). Esimest 330 patsienti hinnati tsentraalselt (ravivastuse sagedus 6,2%); 401 patsienti hindas uurija (ravivastuse sagedus 11,2%).

Ravivastuse kestuse mediaan oli 34,3 nädalat, jäädes vahemikku 9,7 kuni 57,6+ nädalat. Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse või haiguse stabiliseerumise, oli 44,0% ja 27,5% vastavalt erlotiniibi ja platseeborühmas ( $p = 0,004$ ).

Erlotiniibi elulemust pikendavat toimet täheldati ka patsientidel, kes ei saavutanud objektiivset kasvaja ravivastust (RECIST-i järgi). Seda tõendas surma riskitiheduste suhe 0,82 (95% CI, 0,68...0,99) patsientide seas, kelle parim ravivastus oli stabiilne haigus või haiguse progresseerumine.

Erlotiniib viis sümptomite vähenemiseni, pikendades platseeboga võrreldes oluliselt aega kõha, hingelduse ja valu süvenemiseni.

Topeltpimedas, randomiseeritud III faasi uuringus (MO22162, CURRENTS) võrreldi erlotiniibi kahte annust (300 mg vs 150 mg) hetkel suitsetavate patsientidel (keskmiselt 38 pakki aastas) lokaalse või metastaatiliste mitteväikerakk-kopsuvähiga teises ravireas pärast keemiaravi ebaõnnestumist, tulemused ei näidanud, et erlotiniibi 300 mg annuse mõju progressioonivabale elulemusele oleks soovitatavast annusest efektiivsem (vastavalt 7,00 vs 6,86 nädalat). Sellesse uuringusse ei valitud patsiente EGFR mutatsiooni staatuse põhjal. Vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2.

Tulemused kõigi teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas olid kooskõlas esmase tulemusnäitajaga ning patsientide vahel, keda raviti erlotiniibi annustega 300 mg ja 150 mg ööpäevas, ei täheldatud erinevust üldise elulemuse (OS) osas (riskitiheduste suhe 1,03; 95% CI 0,80–1,32). Ohutusandmed olid 300 mg ja 150 mg annuse korral sarnased, siiski täheldati erlotiniibi suuremat annust saanud patsientidel lööbe, interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kõhulahtisuse esinemissageduse arvilist suurenemist. Uuringu CURRENTS andmetel ei leitud aktiivsetel suitsetajatel tõendeid erlotiniibi suurema 300 mg annusel mingit kasu võrreldes soovitatava 150 mg annusega.

Nimetatud uuringusse ei valitud patsiente sõltuvalt nende EGFRi mutatsiooni staatusest. Vt lõigud 4.2, 4.4., 4.5 ja 5.2.

#### *Pankreasevähk (erlotiniibi manustamine koos gemtsitabiiniga uuringus PA.3):*

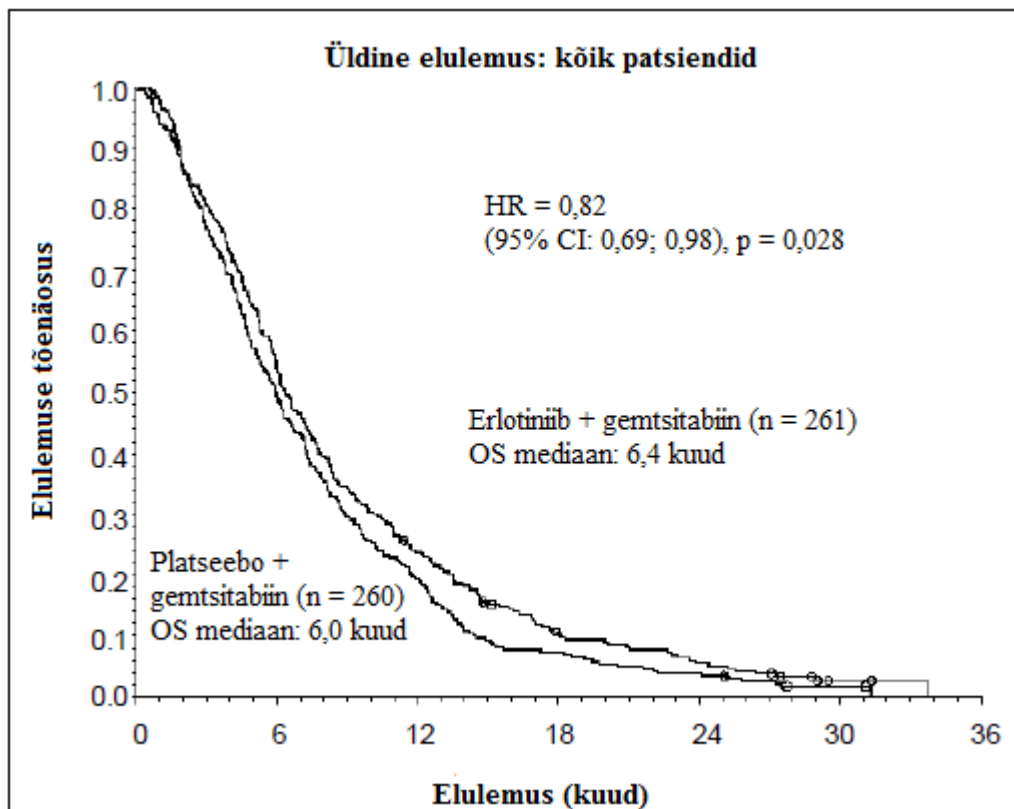
Erlotiniibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiiniga esmavaliku ravina hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid lokaalselt kaugelearenenud mitteopereeritava või metastaatilise pankreasevähiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama erlotiniibi või platseebot üks kord ööpäevas pideva raviskeemi alusel koos gemtsitabiiniga i.v. (1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. tsükkel – 8-nädalase tsükli päevad 1, 8, 15, 22, 29, 36 ja 43; 2. tsükkel ja järgnevad tsüklid – 4-nädalase tsükli päevad 1, 8 ja 15 [pankreasevähi raviks heakskiidetud annus ja manustamisskeem vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtte]). Erlotiniibi või platseebot manustati suu kaudu üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkeni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Patsientide uuringueelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad tunnused olid sarnased kahes ravigrupis, kus manustati 100 mg erlotiniibi pluss gemtsitabiini või platseebot pluss gemtsitabiini, välja arvatud naiste veidi suurem osakaal erlotiniibi/gemtsitabiini grupis võrreldes platseebo/gemtsitabiini grupiga:

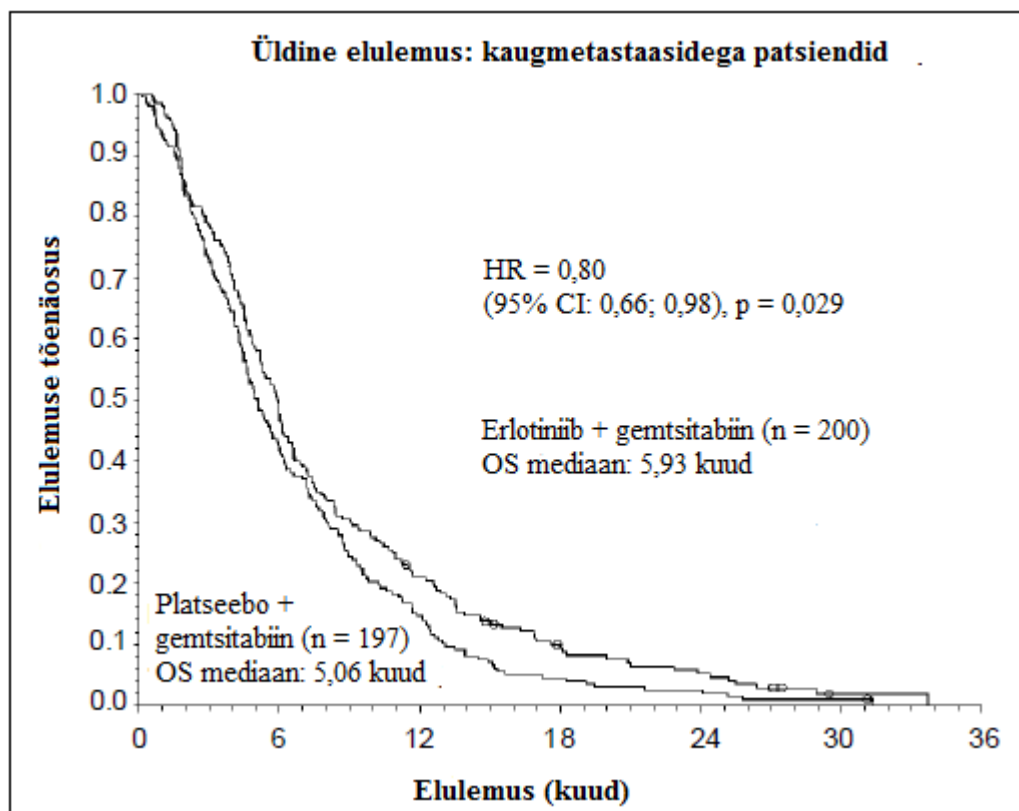
Uuringueelne tunnus	Erlotiniib	Platseebo
Naised	51%	44%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 0	31%	32%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 1	51%	51%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 2	17%	17%
Metastaatiline haigus uuringueelselt	77%	76%

Elulemust hinnati ITT (*intent-to-treat*, ravikavatsuslik) populatsioonis elulemuse järelandmete põhjal. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis (metastaatilise ja lokaalselt kaugelarenenud haigusega patsientide rühma tulemused on saadud uurivast alagrupi analüüsist).

Tulemus	Erlotiniib (kuud)	Platseebo (kuud)	$\Delta$ (kuud)	$\Delta$ CI	HR	HR CI	P-väärtus
Kõik patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	6,4	6,0	0,41	-0,54...1,64	0,82	0,69...0,98	0,028
Keskmine üldine elulemus	8,8	7,6	1,16	-0,05...2,34			
Metastaatilise haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	5,9	5,1	0,87	-0,26...1,56	0,80	0,66...0,98	0,029
Keskmine üldine elulemus	8,1	6,7	1,43	0,17...2,66			
Lokaalselt kaugelarenenud haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	8,5	8,2	0,36	-2,43...2,96	0,93	0,65...1,35	0,713
Keskmine üldine elulemus	10,7	10,5	0,19	-2,43...2,69			







*Post-hoc* analüüsi põhjal võivad erlotiniibravist suuremat kasu saada patsiendid, kellel on uuringueelselt hea kliiniline seisund (madal valutugevus, hea elukvaliteet ja hea PS). Kasu ilmneb peamiselt madala valutugevuse skoori tõttu.

*Post-hoc* analüüsi põhjal oli erlotiniibiga ravitud patsientidel, kellel tekkis lööve, pikem üldine elulemus võrreldes patsientidega, kellel löövet ei tekkinud (keskmine üldine elulemus 7,2 kuud vs. 5 kuud, HR:0,61). 90%-l erlotiniibiga ravitud patsientidest tekkis lööve esimese 44 päeva jooksul. Mediaanaeg lööbe tekkeni oli 10 päeva.

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama erlotiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Erlotiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 4 tundi pärast suukaudset manustamist. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus saadi absoluutse biosaadavuse väärtuseks 59%. Toit võib suurendada ravimi ekspositsiooni pärast suukaudse annuse manustamist.

### Jaotumine

Erlotiniibi keskmine näiv jaotusruumala on 232 l ja ravim jaotub inimeste kasvajakoesse. 4 patsiendi (3 mitteväikerakk-kopsuvähiga [NSCLC] patsienti ja 1 kõrvähiga patsient) osalusel uuringus, kus manustati erlotiniibi suukaudsetes annustes 150 mg ööpäevas, oli 9. päeval võetud kasvajaproovides erlotiniibi kontsentratsioon keskmiselt 1185 nanogrammi/g koe kohta. See vastas üldisele keskmisele 63% (vahemik 5...161%) tasakaalukontsentratsiooni faasis täheldatud maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Esmaseid aktiivseid metaboliite leidis kasvajas keskmises kontsentratsioonis 160 nanogrammi/g koe kohta, mis vastas üldisele keskmisele 113% (vahemik 88...130%) tasakaalukontsentratsiooni faasi maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Erlotiniib seonduv seerumi albumiiniga ja alfa-1 happe glükoproteiiniga (AAG).

### Biotransformatsioon

Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja 1B1 kaudu kasvajakoes.

Kindlaks on tehtud kolm peamist metabolismi rada: 1) kummagi või mõlema kõrvalahela O-demetüleerumine, millele järgneb oksüdatsioon karboksüülhapeteks; 2) atsetüleenmetaboliidi oksüdatsioon, millele järgneb hüdrolüüs arüülkarboksüülhappeks; ja 3) fenüül-atsetüleenmetaboliidi aromaadne hüdroksüleerumine. Mittekliinilistes *in vitro* testides ja *in vivo* kasvajamudelites oli erlotiniibi põhimetaboliitidel OSI-420 ja OSI-413, mis tekivad kummagi kõrvalahela O-demetüleerumisel, võrreldav toime erlotiniibiga. Nende sisaldus plasmas on < 10% erlotiniibi sisaldusest ja neil on erlotiniibiga sarnane farmakokineetika.

### Eritumine

Erlotiniib eritub peamiselt roojaga (> 90%) metaboliitide kujul, neerude kaudu eritub vaid väike kogus (ligikaudu 9%) suukaudselt annusest. Muutumatu kujul eritub alla 2% suukaudselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs erlotiniibi monoterapiat saanud 591 patsiendil näitab, et keskmine kliirens on 4,47 l/tunnis ja mediaanne poolväärtusaeg 36,2 tundi. Seetõttu on tasakaalukontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsiooni saabumise aeg arvatavasti ligikaudu 7...8 päeva.

### Farmakokineetika erirühmades

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulist seost prognoositud kliirensi ning patsiendi vanuse, kehakaalu, soo ja etnilise kuuluvuse vahel. Patsiendi tegurid, mis olid korrelatsioonis erlotiniibi farmakokineetikaga, olid seerumi üldbilirubiin, AAG ja käesolevalt suitsetamine. Suuremat seerumi üldbilirubiini sisaldust ja AAG kontsentratsiooni seostati erlotiniibi vähenenud kliirensiga. Nende erinevuste kliiniline tähtsus on teadmata. Samas oli suitsetajatel suurenenud erlotiniibi kliirens. See leidis kinnitust farmakokineetilises uuringus, mis viidi läbi mitteduitsetavatel ja duitsetavatel tervetel uuritavatel, kes said erlotiniibi ühekordse 150 mg suukaudse annuse.  $C_{max}$  geomeetiline keskmine mitteduitsetajatel oli 1056 ng/ml ja duitsetajatel 689 ng/ml; duitsetajate ja mitteduitsetajate keskmine suhe oli 65,2% (95% CI: 44,3...95,9;  $p = 0,031$ ).  $AUC_{0-inf}$  geomeetiline keskmine mitteduitsetajatel oli 18726 ng•h/ml ja duitsetajatel 6718 ng•h/ml; keskmine suhe 35,9% (95% CI: 23,7...54,3;  $p < 0,0001$ ).  $C_{24h}$  geomeetiline keskmine mitteduitsetajatel oli 288 ng/ml ja duitsetajatel 34,8 ng/ml; keskmine suhe 12,1% (95% CI: 4,82...30,2;  $p = 0,0001$ ).

Kesktes III faasi mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus saavutasid duitsetajad erlotiniibi tasakaalukontsentratsiooni faasi minimaalse plasmakontsentratsiooni 0,65 mikrogrammi/ml ( $n=16$ ), mis oli ligikaudu 2 korda väiksem kui endistel duitsetajatel või patsientidel, kes ei ole kunagi duitsetanud (1,28 mikrogrammi/ml,  $n=108$ ). Selle toimega kaasnes erlotiniibi näiva plasma kliirensi 24% suurenemine. I faasi annuse järk-järgulise suurendamise uuringus duitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel näitasid püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetilised analüüsid erlotiniibi ekspositsiooni annusega proportsionaalset suurenemist, kui erlotiniibi annust suurendati 150 mg-lt kuni maksimaalse talutava annuseni 300 mg. Selles uuringus oli duitsetajatel tasakaalukontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon 300 mg annuse kasutamisel 1,22 mikrogrammi/ml ( $n=17$ ). Vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1.

Farmakokineetiliste uuringute tulemuste põhjal tuleb duitsetajatele soovitada, et nad loobuksid erlotiniibravi ajal duitsetamisest, kuna vastasel korral võib väheneda ravimi plasmakontsentratsioon.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib opioidi toimel ravimi plasmakontsentratsioon suureneda ligikaudu 11%.

Viidi läbi teine populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis ühendas endas erlotiniibi andmeid 204 pankreasevähiga patsiendilt, kes said erlotiniibi koos gemtsitabiiniga. See analüüs näitas, et erlotiniibi kliirensit mõjutavad ühismuutujad olid pankreasevähi uuringu patsientidel väga sarnased nendega, mida täheldati eelnevas monoterapia farmakokineetilises analüüsis. Ei tehtud kindlaks uute

ühismuutujate toimeid. Gemtsitabiini samaaegsel manustamisel puudus mõju erlotiniibi plasma kliirensile.

#### Lapsed

Lastega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

#### Eakad

Eakate patsientidega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

#### Maksakahjustus

Erlotiniib metaboliseerub põhiliselt maksas. Soliidtuumorite ja mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh skoor 7...9) patsientidel olid erlotiniibi geomeetriline keskmine  $AUC_{0-t}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 27 000 nanogrammi•h/ml ja 805 nanogrammi/ml võrreldes väärtustega 29 300 nanogrammi•h/ml ja 1090 nanogrammi/ml adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, sealhulgas primaarse maksavähi või maksametastaasidega patsientidel. Kuigi mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel oli  $C_{max}$  statistiliselt oluliselt väiksem, ei loeta seda erinevust kliiniliselt oluliseks. Puuduvad andmed raske maksafunktsiooni häire mõju kohta erlotiniibi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli üldbilirubiini suurenenud sisaldus seerumis seotud erlotiniibi aeglasema kliirensiga.

#### Neerukahjustus

Erlotiniib ja selle metaboliidid ei eritu oluliselt neerude kaudu, kuna uriiniga eritub alla 9% ühekordselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud kliiniliselt olulist seost erlotiniibi kliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel, kuid puuduvad andmed patsientide kohta kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pikaajalise manustamise toimed, mida täheldati vähemalt ühel loomaliigil või uuringus, olid toime sarvkestale (atroofia, haavandid), nahale (follikulaarne degeneratsioon ja põletik, punetus ja alopeetsia), munasarjadele (atroofia), maksale (maksanekroos), neerudele (renaalne papillinekroos ja neerutorukeste laienemine) ning seedetraktile (aeglustunud mao tühjenemine ja kõhulahtisus). Erütrotsüütide arv vähenes ja leukotsüütide (peamiselt neutrofiilide) arv suurenes. Täheldati maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse ja bilirubiinisisalduse raviga seotud suurenemist. Neid leide täheldati kontsentratsioonide puhul, mis olid tunduvalt väiksemad kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest.

Toimemehhanismi põhjal on erlotiniib potentsiaalne teratogeen. Andmed reproduktsioonitoksilisuse uuringutest, kus rottidele ja küülikutele manustati maksimaalsele talutavale annusele lähedasi ja/või emasloomale toksilisi annuseid, näitasid reproduktiivseid (embrüotoksilisus rottidel, embrüo resorptsioon ja fetotoksilisus küülikutel) ning arenguhäireid (poegade kasvu aeglustumine ja elulemuse vähenemine küülikutel), samas ei ilmnenud teratogeenset toimet ega mõju viljakusele. Neid leide täheldati kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul.

Tavalistes genotoksilisuse uuringutes saadi erlotiniibi testimisel negatiivne vastus. Erlotiniibi kaheaastastes kartsinogeensuuringutes, mis viidi läbi rottide ja hiirtega, saadi negatiivsed tulemused kuni ekspositsiooni väärtusteni, mis olid suuremad inimesel saavutatavast terapeutilisest ekspositsioonist (vastavalt kuni 2 ja 10 korda suuremad  $C_{max}$  ja/või AUC põhjal).

Pärast UV-kiiritust täheldati rottidel kerget fototoksilist nahareaktsiooni.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Laktoos

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Naatriumstearüülfumaraat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

*Tableti kate:*

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 8000 (E1521)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Saadaval Al/PVC blisterpakendites: 30 tabletti.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Erlotinib Actavis, 100 mg: 941317  
Erlotinib Actavis, 150 mg: 941417

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.06.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2021