

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erlotinib Mylan, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Erlotinib Mylan, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Erlotinib Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).
Erlotinib Mylan 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

INN. *Erlotinibum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Erlotinib Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 95,93 mg laktoosmonohüdraati.
Erlotinib Mylan 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 143,90 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Erlotinib Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valge kuni kollakas ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga ligikaudu 8,9 mm, mille ühel küljel on graveering „100“.
Erlotinib Mylan 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valge kuni kollakas ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga ligikaudu 10,5 mm, mille ühel küljel on graveering „150“.

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 Mylan 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 ilmnenud EGFR-IHC negatiivse kasvajaga patsientidel (vt lõik 5.1).

Pankreasevähk

Erlotiniib kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud metastaatilise pankreasevähi raviks.

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

Lokaalselt levinud haigusega patsientidel elulemuse pikenedamist ei ilmnenud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erlotiniib Mylan-ravi peab toimuma vähiravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid

Heakskiidetud näidustustel tuleb määrata EGFR-i mutatsioon (vt lõik 4.1).

Erlotiniib Mylan'i soovitatav ööpäevane annus on 150 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

Pankreasevähiga patsiendid

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

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

Kui Erlotiniib Mylan ei ole saadaval vajaliku tugevusena, peab kasutama teisi müügilolevaid ravimpreparaate.

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

Maksakahjustusega patsiendid

Erlotiniib metaboliseerub maksas ja eritub sapiga. Kuigi erlotiniibi ekspositsioon oli sarnane mõõduka maksafunktsiooni häire (Child-Pugh' skoor 7...9) ja adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, peab olema ettevaatlik Erlotiniib Mylan'i manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Raskete kõrvaltoimete tekkimisel tuleb kaaluda Erlotiniib Mylan'i annuse vähendamist või ravi katkestamist. Raske maksafunktsiooni häirega (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT väärtused > 5 korda üle normi ülemise piiri) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole soovitatav Erlotiniib Mylan'it kasutada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega (seerumi kreatiniinisaldus > 1,5 korda üle normi ülemise piiri) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge või keskmise neerukahjustuse korral vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav Erlotiniib Mylan'it kasutada.

Lapsed

Erlotiniibi ohutus ja efektiivsus heakskiidetud näidustuste puhul alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Lastel ei ole soovitatav Erlotiniib Mylan'it kasutada.

Suitsetajad

On tõestatud, et sigarettide suitsetamine vähendab erlotiniibi ekspositsiooni 50...60% võrra. Suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli Erlotinib Mylan'i 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).

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus erlotiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFR-i mutatsioonide staatuse hindamine

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

Vastavalt kohalikule meditsiinitavale tuleb teostada valideeritud stabiilne usaldusväärne ja tundlik eelnevalt kindlaksmääratud positiivse tulemusega analüüs, mille kasutatavus EGFR-i 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 mittesuitsetajatel. Plasmakontsentratsiooni langus on tõenäoliselt kliiniliselt oluline (vt lõigud 4.2, 4.5, 5.1 ja 5.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Erlotiniibi mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), pankreasevähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) sarnaseid tüsistusi, sealhulgas surmaga lõppenud juhtusid. Mitteväikerakk-kopsuvähi keskses uuringus BR.21 oli ILD-sarnaste tüsistuste esinemissagedus (0,8%) ühesugune nii platseebo kui erlotiniibi grupis. NSCLC randomiseeritud kontrolliga kliiniliste uuringute (välja arvatud I faasi ja ühe uuringurühmaga II faasi uuringud kontrollrühma puudumise tõttu) metaanalüüsi põhjal oli ILD-sarnaste tüsistuste esinemissagedus 0,9% erlotiniibi rühmas võrreldes 0,4%-ga kontrollrühma patsientidel. Pankreasevähi uuringus, kus kasutati kombinatsiooni gemtsitabiiniga, oli ILD-sarnaste tüsistuste esinemissagedus 2,5% erlotiniibi pluss gemtsitabiini grupis ning 0,4% platseebo pluss gemtsitabiini grupis. ILD-sarnaste tüsistuste kahtlusega patsientidel esinenud diagnoosid olid pneumoniit, kiirituspneumoniit, ülitundlikkuspneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, interstitsiaalne kopsuhaigus, oblitereeriv bronhioliit, kopsufibroos, ägeda respiratoorse distressi sündroom (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), alveoliit ja kopsuinfiltraadid. Sümptomid ilmnesid mõned päevad kuni mitu kuud pärast ravi alustamist erlotiniibiga. Sageli esines segavaid või soodustavaid faktoreid, nagu samaaegne või eelnev keemiaravi, eelnev kiiritusravi, olemasolev parenhümatosne kopsuhaigus, metastaatiline kopsuhaigus või kopsuinfektsioonid. ILD suuremat esinemissagedust (ligikaudu 5%, suremus 1,5%) on täheldatud Jaapanis läbi viidud uuringutes osalenud patsientide seas.

Patsientidel, kellel tekivad ägeda algusega uued ja/või progresseeruvad ebaselge põhjusega kopsusümptomid, nagu hingeldus, köha ja palavik, tuleb ravi erlotiniibiga katkestada kuni diagnoosi selgumiseni. Patsiente, kes saavad samaaegselt ravi erlotiniibi ja gemtsitabiiniga, tuleb hoolikalt jälgidaILD-sarnase 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 harvad surmaga lõppenud juhud) on esinenud ligikaudu 50% erlotiniibiga ravi saanud patsientidest ning mõõdukat või rasket kõhulahtisust tuleb ravida nt loperamiidiga. Mõnel juhul võib vajalikuks osutada annuse vähendamisele. 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 ravi erlotiniibiga katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid dehüdratsiooni raviks (vt lõik 4.8). Harva on kirjeldatud hüpokaleemiat ja neerupuudulikkust (sh surmajuhtusid). Mõned juhud tekkisid kõhulahtisuse, oksendamise ja/või isutuse tõttu tekkinud raske dehüdratsiooni tagajärjel, samal ajal kui muude juhtude teket soodustas samaaegne kemoterapia. Raskema või püsivama kõhulahtisuse korral või dehüdratsiooni põhjustavatel juhtudel, eriti raskendavate riskifaktoritega patsientidel (eriti samaaegselt kasutatav keemiaravi ja muud ravimid, sümptomid või haigused või muud soodustavad seisundid, sh kõrgem vanus), tuleb ravi erlotiniibiga katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid, et patsiendid intensiivselt intravenoosselt rehidreerida. Lisaks tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi elektrolüütide (sh kaaliumi) sisaldust patsientidel, kellel on risk dehüdratsiooni tekkeks.

Hepatiit, maksapuudulikkus

Erlotiniibi kasutamise ajal on harva kirjeldatud maksapuudulikkuse teket (sh surmajuhtusid). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda regulaarselt maksafunktsiooni kontrolli. Kui tekivad rasked maksafunktsiooni häired, tuleb erlotiniibi manustamine katkestada (vt lõik 4.8). Erlotiniibi Mylan'it ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Seedetrakti perforatsioon

Erlotiniibi Mylan'it 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 ja/või taksaani sisaldavat kemoterapiat või kellel on anamneesis peptiline haavand või divertikuliit. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb Erlotiniibi Mylan-ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.8).

Bulloossed ja ekfoliatiivsed nahakahjustused

Kirjeldatud on bulloosseid, villilisi ja ekfoliatiivseid nahakahjustusi, sealhulgas väga harva Stevensi-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile viitavaid juhtusid, mis mõnedel juhtudel lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Raskekujuliste bulloossete, villiliste või ekfoliatiivsete kahjustuste tekkimisel tuleb Erlotiniibi Mylan-ravi katkestada või lõpetada. Bulloossete ja ekfoliatiivsete nahakahjustustega patsiente tuleb uurida nahainfektsiooni suhtes ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhenditele.

Silma kahjustused

Patsiendid, kellel esinevad keratiidile iseloomulikud tunnused 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 Erlotiniibi Mylan'iga katkestada või lõpetada. Keratiidi diagnoosi korral tuleb hoolikalt kaaluda ravi jätkamise kasu ja riske. Erlotiniibi Mylan'it tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud keratiit, haavandiline keratiit või tugev silmade kuivus. Kontaktläätsede kasutamine on samuti keratiidi ja haavandumise riskifaktor. Väga harva on erlotiniibi kasutamise ajal kirjeldatud silma sarvkesta perforatsiooni või haavandite teket (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

CYP3A4 tugevad indutseerijad võivad vähendada erlotiniibi toimet, samal ajal kui CYP3A4 tugevad inhibiitorid võivad viia toksilisuse suurenemiseni. Samaaegset ravi sellist tüüpi ravimitega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Muud koostoimed

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste juures, mis on üle 5. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d (nt prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptorite blokaatorid ja antatsiidid), võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Erlotinib Mylan'i annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega tuleb vältida. Erlotiniibi ning H₂-retseptorite blokaatorite ja antatsiidide samaaegse manustamise toime on teadmata, kuid tõenäoline on biosaadavuse vähenemine. Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsioonide samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.5). Kui Erlotinib Mylan-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Erlotinib Mylan'i ööpäevase annuse manustamist.

Tabletid sisaldavad laktoosi ja naatriumi.

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab 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 ning samuti UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronidatsiooni tugev inhibiitor *in vitro*.

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

Kui erlotiniibi manustati koos tsiprofloksatsiiniga, mis on CYP1A2 mõõdukas inhibiitor, suurenes erlotiniibi ekspositsioon (AUC) märkimisväärselt 39%, samas kui C_{max} statistiliselt olulist muutust ei täheldatud. Sarnaselt suurenes aktiivse metaboliidi ekspositsioon, AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 60% ja 48%. Selle suurenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Ettevaatlik peab olema tsiprofloksatsiini või CYP1A2 tugevate inhibiitorite (nt fluvoksamiini) kombineerimisel erlotiniibiga. Kui täheldatakse erlotiniibiga seotud kõrvaltoimeid, võib erlotiniibi annust vähendada.

Eelnev ravi Erlotinib Mylan'iga või selle samaaegne manustamine ei muutnud prototüüpsete CYP3A4 substraatide midasolaami ja erütromütsiini kliirensit, kuid vähendas midasolaami suukaudset biosaadavust kuni 24%. Ühest 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.

Glükuronidatsiooni inhibeerimine võib põhjustada koostoimeid ravimitega, mis on UGT1A1 substraadid ja metaboliseeruvad ainult selle kaudu. Patsientidel, kellel on madal UGT1A1 ekspressioonitase või esineb geneetilisi glükuronidatsiooni häireid (nt Gilbert'i 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 toimel väheneb erlotiniibi metabolism ja suureneb plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus suurenes erlotiniibi ja CYP3A4 tugeva inhibiitori

ketokonasooli (200 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas 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 (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool), proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin või klaritromütsiin. Vajadusel tuleb erlotiniibi annust vähendada, eriti toksilisuse ilmnemisel.

CYP3A4 aktiivsuse tugevate indutseerijate toimele kiireneb erlotiniibi metabolism ja väheneb oluliselt plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus viis erlotiniibi ja CYP3A4 tugeva indutseerija rifampitsiini (600 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) koosmanustamine erlotiniibi keskmise AUC 69% vähenemiseni. Rifampitsiini manustamisel koos Erlotinib Mylan'i ühekordse 450 mg annusega oli erlotiniibi keskmine ekspositsioon (AUC) 57,5% väiksem kui pärast Erlotinib Mylan'i ühekordse 150 mg annuse manustamist ilma rifampitsiini ravita. Seetõttu tuleb vältida Erlotinib Mylan'i manustamist koos CYP3A4 tugevate indutseerijatega. Kui Erlotinib Mylan'i ja CYP3A4 tugeva indutseerija (nt rifampitsiini) samaaegne kasutamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda annuse suurendamist 300 mg-ni ja hoolikat ohutuse (sh neeru- ja maksafunktsiooni ning seerumi elektrolüütide) jälgimist, ning kui ravi on hästi talutav enam kui 2 nädala vältel, võib kaaluda annuse edasist suurendamist 450 mg-ni koos hoolika ohutuse jälgimisega. Ekspositsiooni vähenemine võib ilmneda ka teiste indutseerijate puhul, nagu fenütoin, karbamasepiin, barbituraadid või liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*). Nende toimeainete kombineerimisel erlotiniibiga peab olema ettevaatlik. Võimalusel tuleks kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, millel puudub CYP3A4 tugev indutseeriv toime.

Erlotiniib ja kumariini tüüpi antikoagulandid

Erlotinib Mylan'it 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 jälgida protrombiiniaja või INR võimalike muutuste suhtes.

Erlotiniib ja statiinid

Erlotinib Mylan'i kombineerimisel statiiniga võib suureneda võimalus statiini poolt indutseeritud müopaatia, kaasa arvatud rabdomüolüüsi tekkeks, mida täheldati harva.

Erlotiniib ja suitsetajad

Farmakokineetilise koostoimeuuringu tulemused näitasid AUC_{inf} , C_{max} ja plasmakontsentratsiooni olulist 2,8-, 1,5- ja 9-kordset vähenemist 24 tundi pärast Erlotinib Mylan'i manustamist suitsetajatel mittesuitsetajatega võrreldes. Seetõttu tuleb veel suitsetavatele patsientidele soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest nii varakult kui võimalik pärast Erlotinib Mylan-ravi 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 olema ettevaatlik.

Erlotiniib ja pH-d muutvad ravimid

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste juures, mis on üle 5. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d, võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi bioaadavust. Erlotiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitori (PPI) omeprasooliga vähenesid erlotiniibi ekspositsioon (AUC) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 46% ja 61%. T_{max} või poolväärtusaeg ei muutunud. Erlotinib Mylan'i samaaegsel manustamisel koos H_2 -retseptorite blokaatori ranitidiiniga annuses 300 mg vähenesid erlotiniibi ekspositsioon (AUC) ja maksimaalne

plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 33% ja 54%. Erlotinib Mylan'i annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Ent kui Erlotinib Mylan'it manustati 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini kaks korda ööpäevas manustatavat 150 mg annust, vähenesid erlotiniibi ekspositsioon (AUC) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ainult 15% ja 17%. Antatsiidide toimet erlotiniibi imendumisele ei ole uuritud, kuid imendumine võib olla häiritud, põhjustades plasmakontsentratsiooni madala taseme. Kokkuvõttes tuleb vältida erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega. Kui Erlotinib Mylan-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Erlotinib Mylan'i ööpäevase annuse manustamist. Kui kaalutakse ranitidiini kasutamist, tuleb seda manustada erinevatel kellaaegadel, st Erlotinib Mylan'it 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_{0-48} 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. Puudus karboplatiini või paklitakseeli oluline mõju erlotiniibi farmakokineetikale.

Erlotiniib ja kapetsitabiin

Kapetsitabiin võib põhjustada erlotiniibi kontsentratsiooni suurenemist. Erlotiniibi manustamisel koos kapetsitabiiniga täheldati erlotiniibi AUC statistiliselt olulist suurenemist ja C_{max} piiripealset suurenemist, kui neid väärtusi võrreldi ühes teises uuringus täheldatud väärtustega, kus erlotiniibi kasutati monoterapiiana. Puudus erlotiniibi oluline mõju kapetsitabiini farmakokineetikale.

Erlotiniib ja proteasoomi inhibiitorid

Toimemehhanismi tõttu võivad proteasoomi inhibiitorid, kaasa arvatud bortesomiib, mõjutada EGFR-i inhibiitorite (sh erlotiniibi) toimet. Seda näitavad 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 kõrvalkaldeid poegimisel. Siiski ei saa välistada kõrvaltoimet 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 Erlotinib Mylan-ravi ajal hoiduma rasestumisest. 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 ületab ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas erlotiniib eritub rinnapiima. Erlotinib Mylan'i mõju rinnapiima tekkele ja ravimi esinemisele rinnapiimas ei ole hinnatud. Kuna võimalik kahjulik toime rinnaga toidetavale imikule on teadmata, tuleb emadele soovitada, et nad ei toidaks last rinnaga Erlotinib Mylan-ravi ajal ja vähemalt kaks nädalat pärast viimast annust.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud fertiilsuse langust. Siiski ei saa välistada kõrvaltoimet 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, ent erlotiniib ei ole seotud vaimse võimekuse langusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Erlotiniibi ohutuse hindamine põhineb enam kui 1500 patsiendilt saadud andmetel, kes olid raviks saanud vähemalt ühe erlotiniibi monoterapiaga 150 mg annuse, ning enam kui 300 patsiendilt saadud andmetel, kes said 100 mg või 150 mg erlotiniibi kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistest uuringutest 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 liigitatakse esinemissageduse järgi 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 grupis on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Mitteväikerakk-kopsuvähk (erlotiniibi manustamine monoterapiaga)

EGFR-i mutatsiooniga patsientide esmane ravi

Avatud randomiseeritud III faasi uuringus ML20650, kus osales 154 patsienti, hinnati erlotiniibi ohutust esmavaliku ravina 75-l EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil; nendel patsientidel uusi ohutusalseid probleeme ei täheldatud.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida täheldati uuringus ML 20650 erlotiniibiga ravitud patsientidel, olid lööve ja kõhulahtisus (iga raskusastmega lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus oli vastavalt 80% ja 57%), nendest enamik oli 1./2. raskusastmega ning taandusid ilma ravita. 3. raskusastme lööbe ja kõhulahtisus tekkisid vastavalt 9%-l ja 4%-l patsientidest. 4. raskusastme löövet ega kõhulahtisust ei täheldatud. Nii lööbe kui ka kõhulahtisuse tõttu lõpetati 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 ohutusalseid 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 lõpetas ravi erlotiniibiga vastavalt 1% ja $< 1\%$ patsientidest uuringus BO18192, samal ajal kui uuringus BO25460 ei lõpetanud 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 ravita. 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 keskmine aeg lööbe tekkeni 8 päeva ja keskmine aeg kõhulahtisuse tekkeni 12 päeva.

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

Pankreasevähk (erlotiniibi manustamine gemtsitabiiniga samal ajal)

Kesktes uuringus PA.3 pankreasevähiga patsientidel, kes said erlotiniibi 100 mg koos gemtsitabiiniga, olid kõige sagedamad kõrvaltoimed väsimus, lööve ja kõhulahtisus. Erlotiniib koos gemtsitabiiniga grupis täheldati 3./4. raskusastme löövet ja kõhulahtisust 5%-1 patsientidest. Aja mediaan lööbe ja kõhulahtisuse tekkeni oli vastavalt 10 ja 15 päeva. Nii lööbe kui ka kõhulahtisuse tõttu vähendati annust 2% patsientidest ja uuringu katkestas ligi 1% patsientidest, kes said erlotiniibi koos gemtsitabiiniga.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis ilmnisid $\geq 10\%$ 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
	Mis tahes aste	3	4	Mis tahes aste	3	4	
MedDRA eelistatud termin	%	%	%	%	%	%	
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i> Infektsioon*	24	4	0	31	3	<1	väga sage
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> Anoreksia Kehakaalu tõus	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	väga sage väga sage
<i>Silma kahjustused</i> Kuiv keratokonjunktiviit Konjunktiviit	12 12	0 <1	0 0	- -	- -	- -	väga sage väga sage
<i>Psühhiaatrilised häired</i> Depressioon	-	-	-	19	2	0	väga sage
<i>Närvisüsteemi häired</i> Neuropaatia Peavalu	- -	- -	- -	13 15	1 <1	<1 0	väga sage väga sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> Hingeldus Kõha	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	väga sage 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 nahaaluskoe 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
Püreeksia	-	-	-	36	3	0	väga sage
Külmavärinad	-	-	-	12	0	0	väga sage

* Rasketeks 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 Konjunktiviit ¹	Ripsmete muutused ²		Sarvkesta perforatsioon Sarvkesta haavandid Uveiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Nina-verejooks	Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) ³		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ⁷	Seedetrakti verejooks ^{4,7}	Seedetrakti perforatsioon ⁷		
Maksa ja sapiteede häired	Kõrvalekalded maksa-funktsiooni testides ⁵			Maksa-puudulikkus ⁶	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Alopeetsia Naha kuivus ¹ Paronühhia Follikuliit Akne/ aknetaoline dermatiit Nahalõhed	Hirsutism Kulmude muutused Haprad küüned ja küünte eraldumine Kerged naha-reaktsioonid, nagu hüperpigmentatsioon	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Stevensi-Johnsoni sündroom/ toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁷
Neerude ja kuseteede häired		Neeru-puudulikkus ¹	Nefriit ¹ Proteinuuria ¹		

- 1 Kliinilises uuringus PA.3.
- 2 Kaasa arvatud sissekasvanud ripsmed, ripsmete ülemäärane kasv ja tihenemine.
- 3 Sealhulgas surmaga lõppenud juhud erlotiniibi mitteväikerakk-kopsuvähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel (vt lõik 4.4). Suuremat esinemissagedust on täheldatud patsientidel Jaapanis (vt lõik 4.4).
- 4 Kliinilistes uuringutes on mõningaid juhtusid seostatud varfariini ja mõningaid MSPVA samaaegse manustamisega (vt lõik 4.5).
- 5 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.
- 6 Sealhulgas surmajuhud. Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine (vt lõik 4.4).
- 7 Sealhulgas surmajuhud (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Terved isikud on talunud Erlotinib Mylan'i 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 rasked kõrvaltoimed, nagu kõhulahtisus, lööve ja võimalik maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, ilmneda soovitatava annuse ületamisel.

Ravi

Üleannustamise kahtluse korral tuleb Erlotinib Mylan'i manustamine lõpetada ja alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE03

Toimemehhanism

Erlotiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori/inimese epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori (EGFR, tuntud ka kui HER1) türosiinkinaasi inhibiitor. Erlotiniib inhibeerib tugevalt EGFR 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 blokeerimisel 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 seemise apoptoosiraja kaudu. Kasvaja taandarengut on täheldatud EGFR-i aktiveerivate mutatsioonide ekspressiooni hiiremudelites.

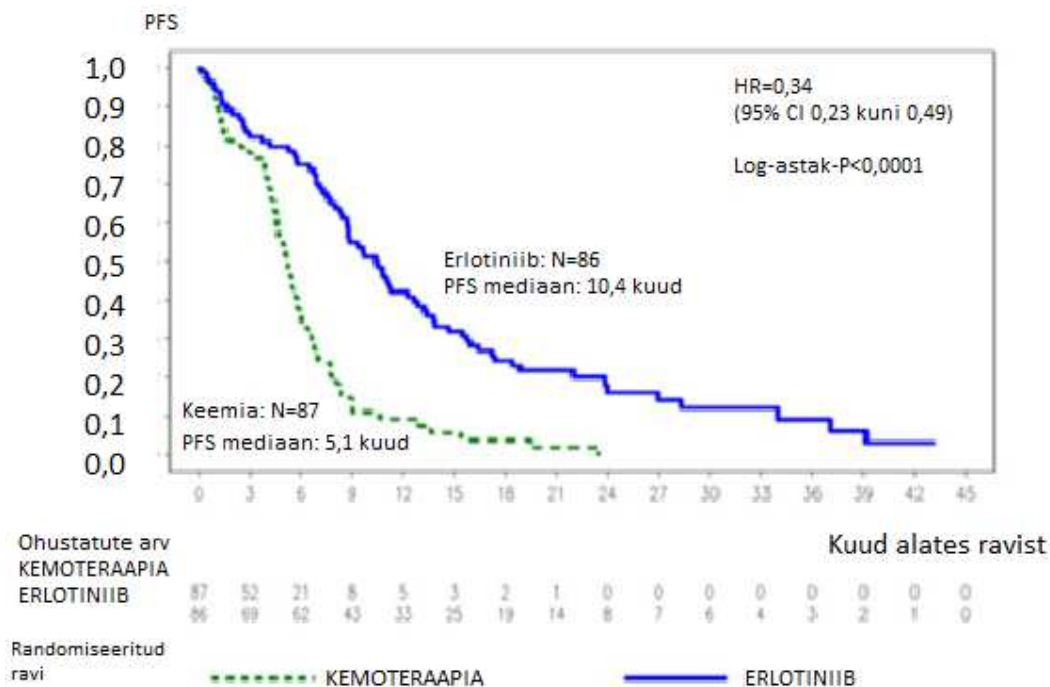
Kliiniline efektiivsus

- Mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega patsientidel (Erlotinib Mylan'i manustamine monoterapiana)

Erlotiniibi efektiivsust esmavaliku ravina EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel demonstreeriti III faasi randomiseeritud avatud uuringus (ML20650, EURTAC). Selles uuringus osalesid valge nahavärviga patsiendid, kellel oli metastaatiline või lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk (staadium IIIB ja IV) ning kes ei olnud kaugelearenenud haiguse tõttu eelnevalt saanud kemoterapiat ega ühtegi süsteemset kasvajakasvatust 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 ööpäevas või platiinapreparaati sisaldavat keemiaravi.

Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS). Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

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



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

		Erlotiniib	Kemoterapia	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus
Kavandatud vaheanalüüs (35% OS-i lõplikud andmed) (n = 153) Vaheandmete kuupäev: august 2010	Esmane tulemusnäitaja: progressiooni vaba 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	0,80 [0,47...1,37]	p = 0,4170
Uuriv analüüs (40% OS-i lõplikud andmed) (n = 173)		n = 86	n = 87		
	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
Vaheandmete kuupäev: jaanuar 2011	OS (kuud)	19,3	19,5	1,04 [0,65...1,68]	p = 0,8702
		n = 86	n = 87		
Ajakohastatud analüüs (62% OS-i lõplikud andmed) (n = 173)		n = 86	n = 87		
	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
Vaheandmete kuupäev: aprill 2012					

CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus

* Tähteldati haiguse progresseerumise või surma riski 58% vähenemist

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

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

- Mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravi pärast esmavaliku keemiaravi (Erlotinib Mylan'i manustamine monoterapijana):

Erlotiniibi efektiivsust ja ohutust mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi on uuritud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (BO18192, SATURN). Selles uuringus osales 889 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kelle haigus ei progresseerunud pärast platiinapreparaati sisaldava keemiaravi nelja tsüklit. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama 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 ilmnis kasu esmase progressioonivaba elulemuse (PFS) tulemusnäitaja (riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,71; p < 0,0001) ja teisese üldise elulemuse (OS) tulemusnäitaja (HR = 0,81; p = 0,0088) osas. Kuid suurimat kasu täheldati 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 mutatsiooni suhtes positiivses alarühmas said teise või edasise valiku ravi EGFR-TKI-dega.

Uuringus BO25460 (IUNO) osales 643 kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga 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 tsüklit platiinapreparaati 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). Teisele 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 kasutamine esmavaliku säilitusravina ilma EGFR-i aktiveeriva mutatsioonita patsientidel.

- Mitteväikerakk-kopsuvähi ravi pärast vähemalt ühe eelneva keemiaravi skeemi osutumist ebaefektiivseks (Erlotinib Mylan'i manustamine monoteerapiana)

Erlotiniibi efektiivsust ja ohutust teise/kolmanda valiku ravina demonstreeriti randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (BR.21), kus osales 731 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellel oli vähemalt üks keemiaravi skeem osutunud ebaefektiivseks. Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama 150 mg erlotiniibi 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 kaks kolmandikku 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 platseebo grupis olid saanud eelnevat platinapreparaate sisaldavat ravi ning vastavalt 36% ja 37% kõigist patsientidest olid saanud eelnevat taksaanravi.

Surma kohandatud riskitiheduste suhe (HR) erlotiniibi grupis platseebo grupi 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 platseebo grupis. Keskmine üldine elulemus oli erlotiniibi grupis 6,7 kuud (95% usaldusvahemik [CI], 5,5...7,8 kuud) ja platseebo grupis 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 (HR = 0,77; 95% CI 0,6...1,0) või 0...1 (HR = 0,73; 95% CI 0,6...0,9), meestel (HR = 0,76; 95% CI 0,6...0,9) või naistel (HR = 0,80; 95% CI 0,6...1,1), patsientidel alla 65 eluaasta (HR = 0,75; 95% CI 0,6...0,9) või vanematel patsientidel (HR = 0,79; 95% CI 0,6...1,0), patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ühe ravikuuri (HR = 0,76; 95% CI 0,6...1,0) või rohkem kui ühe eelneva ravikuuri (HR = 0,75; 95% CI 0,6...1,0), valge rassi (HR = 0,79; 95% CI 0,6...1,0) või Aasia päritolu patsientidel (HR = 0,61; 95% CI 0,4...1,0), adenokartsinoomiga patsientidel (HR = 0,71; 95% CI 0,6...0,9) või lamerakk-kartsinoomiga patsientidel (HR = 0,67; 95% CI 0,5...0,9), kuid mitte teiste histoloogiatega patsientidel (HR = 1,04; 95% CI 0,7...1,5), haiguse IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (HR = 0,92; 95% CI 0,7...1,2) või väiksema kui IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (HR = 0,65; 95% CI 0,5...0,8). Patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud, oli erlotiniibist palju suurem kasu (elulemuse HR = 0,42; 95% CI 0,28...0,64) võrrelduna praeguste või endiste suitsetajatega (HR = 0,87; 95% CI 0,71...1,05). 45% teadaoleva EGFR-ekspressiooni staatusega patsientide seas oli riskitiheduste suhe 0,68 (95% CI 0,49...0,94) EGRF-positiivsete tuumorite ja 0,93 (95% CI 0,63...1,36) EGRF-negatiivsete tuumoritega patsientidel (defineeritud IHC abil, kasutades *EGFR pharmDx* testikomplekti ja defineerides EGFR-negatiivsena juhul kui värvub vähem kui 10% kasvajakarke). Ülejäänud 55%-l teadmata EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidel oli riskitiheduste suhe 0,77 (95% CI 0,61...0,98).

Keskmine progressioonivaba elulemus oli erlotiniibi grupis 9,7 nädalat (95% CI 8,4...12,4 nädalat) ja platseebo grupis 8,0 nädalat (95% CI 7,9...8,1 nädalat).

Objektiivne ravivastuse sagedus RECIST-i järgi oli erlotiniibi grupis 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%).

Keskmine ravivastuse kestus oli 34,3 nädalat, jäädes vahemikku 9,7 ja 57,6+ nädalat. Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse või haiguse stabilisatsiooni, oli 44,0% ja 27,5% vastavalt erlotiniibi ja platseebo grupis (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 suunitavate patsientide puhul (keskmiselt 38 pakki aastas) lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise 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).

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 (HR 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 arvulist suurenemist. Uuringu CURRENTS andmetel ei leitud aktiivsetel suunitajatel tõendeid erlotiniibi suurema 300 mg annuse mingi kasu kohta võrdluses soovitatava 150 mg annusega.

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

- Pankreasevähk (erlotiniibi manustamine koos gemtsitabiiniga uuringus PA.3)

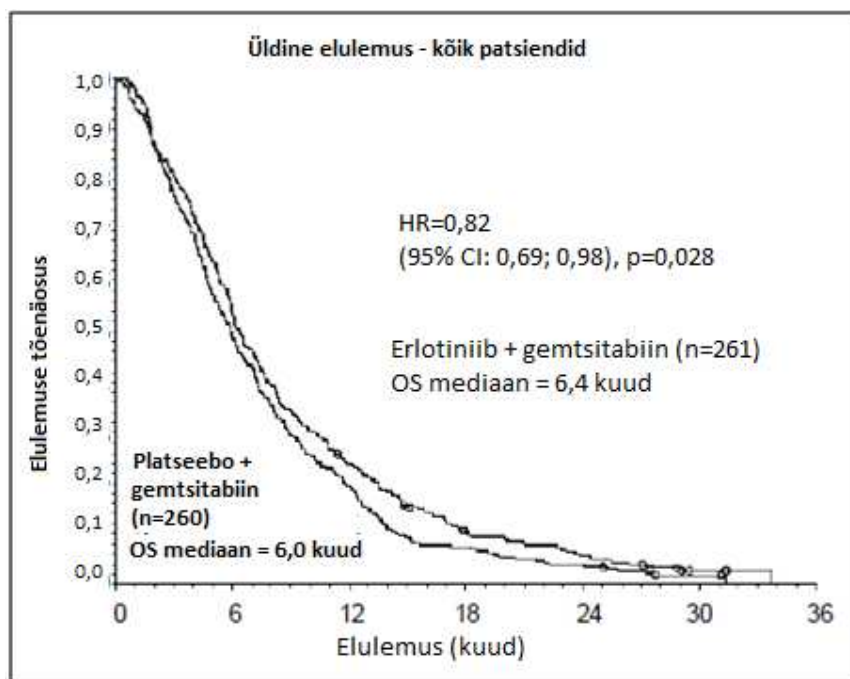
Erlotiniibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiiniga esmavaliku ravina hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid lokaalselt levinud, mitteopereeritava või metastaatilise pankreasevähiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama erlotiniibi või platseebot üks kord ööpäevas pideva raviskeemi alusel koos gemtsitabiiniga i.v. (1000 mg/m², 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.

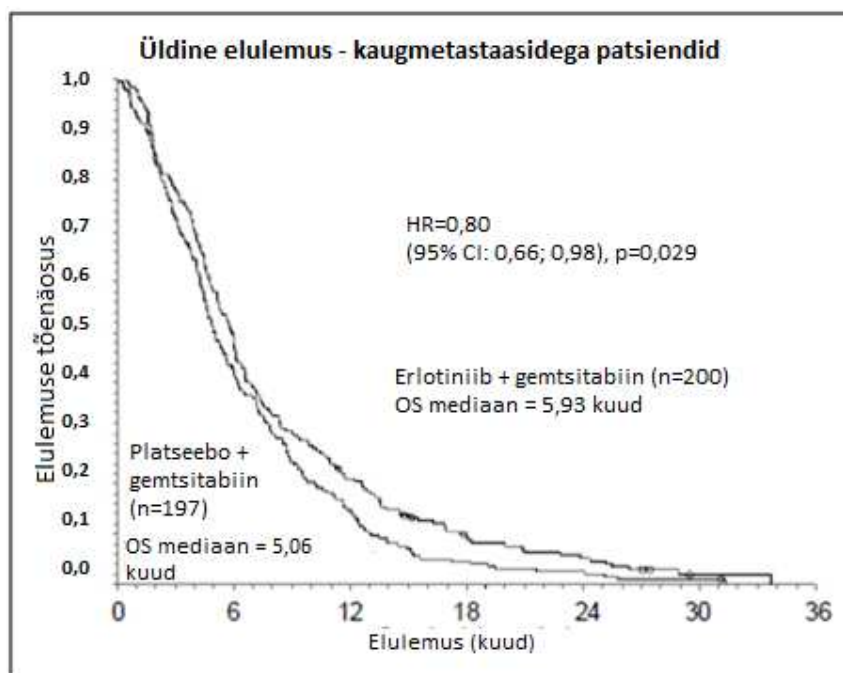
Patsientide uuringueelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad tunnused olid sarnased kahes ravigrupis, kus manustati 100 mg erlotiniibi pluss gemtsitabiini või platseebot pluss gemtsitabiini, välja arvatud naiste veidi suurem osakaal erlotiniibi/gemtsitabiini grupis võrreldes platseebo/gemtsitabiini 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*) populatsioonis elulemuse järelandmete põhjal. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis (metastaatilise ja lokaalselt levinud haigusega patsientide grupi tulemused on saadud uurivast alagrupi analüüsist).

Tulemus	Erlotiniib (kuud)	Platseebo (kuud)	Δ (kuud)	Δ 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 levinud 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 erlotiniibi ravist 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. Keskmine aeg 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 jaotusruumala on 232 l ja ravim jaotub inimeste kasvajakoesse. 4 patsiendi (3 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti ja 1 kõrvivähiga patsient) osalusega uuringus, kus manustati erlotiniibi 150 mg ööpäevastes suukaudsetes annustes, oli 9. päeval võetud kasvajaproovides erlotiniibi kontsentratsioon keskmiselt 1185 ng/g koe kohta. See vastas üldisele keskmisele 63% (vahemik 5...161%) püsikontsentratsiooni faasis täheldatud maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Esmaseid aktiivseid metaboliite leidis kasvajas keskmises kontsentratsioonis 160 ng/g koe kohta, mis vastas üldisele keskmisele 113% (vahemik 88...130%) püsikontsentratsiooni faasi maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Erlotiniib seondub 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) ühe või mõlema kõrvalahela O-demetüleerumine, millele järgneb oksüdatsioon karboksüülhapeteks; 2) atsetüleenrühma oksüdatsioon, millele järgneb hüdroliis arüülkarboksüülhappeks ja 3) fenüül-atsetüleenrühma 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%) suukaudsest 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 keskmine poolväärtusaeg 36,2 tundi. Seega on püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsiooni saabumise aeg arvatavasti ligikaudu 7...8 päeva.

Farmakokineetika erigruppides

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulist seost prognoositud kliirensi ning patsiendi vanuse, kehakaalu, soo ja etnilise kuuluvuse vahel. Patsiendi faktorid, mis olid korrelatsioonis erlotiniibi farmakokineetikaga, olid seerumi üldbilirubiin, AAG ja 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 mittesuitsetavatel ja suitsetavatel tervetel uuritavatel, kes said erlotiniibi ühekordse 150 mg suukaudse annuse. C_{max} geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 1056 ng/ml ja suitsetajatel 689 ng/ml; suitsetajate ja mittesuitsetajate keskmine suhe oli 65,2% (95% CI: 44,3...95,9; $p = 0,031$). AUC_{0-inf} geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 18726 ng•h/ml ja suitsetajatel 6718 ng•h/ml; keskmine suhe 35,9% (95% CI: 23,7...54,3; $p < 0,0001$). C_{24h} geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 288 ng/ml ja suitsetajatel 34,8 ng/ml; keskmine suhe 12,1% (95% CI: 4,82...30,2; $p = 0,0001$). Kesktes III faasi mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus saavutasid suitsetajad erlotiniibi püsikontsentratsiooni faasi minimaalse plasmakontsentratsiooni 0,65 µg/ml ($n = 16$), mis oli ligikaudu kaks korda väiksem kui endistel suitsetajatel või patsientidel, kes ei ole kunagi suitsetanud (1,28 µg/ml, $n = 108$). Selle toimega kaasnes erlotiniibi plasma kliirensi 24% suurenemine. I faasi annuse järk-järgulise suurendamise uuringus suitsetavatel 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 suitsetajatel püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon 300 mg annuse kasutamisel 1,22 µg/ml ($n = 17$). Vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1.

Farmakokineetiliste uuringute tulemuste põhjal tuleb suitsetajatele soovitada, et nad loobuksid ravi ajal erlotiniibiga suitsetamisest, 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 monoterapias 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 ng•h/ml ja 805 ng/ml võrreldes väärtustega 29 300 ng•h/ml ja 1090 ng/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 kreatiini kliirensi vahel, kuid puuduvad andmed patsientide kohta kreatiini 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 (papillinekroos ja neerutorukeste laienemine) ning seedetraktile (aeglustunud mao tühjenemine ja kõhulahtisus). Punaste vereliblede parameetrid vähenesid ja valgeliblede (peamiselt neutrofiilide) arv suurenes. Täheldati maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse raviga seotud suurenemist. Neid leide täheldati kontsentratsioonide puhul, mis olid tunduvalt väiksemad kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest.

Toimemehhanismi põhjal on erlotiniib potentsiaalne teratogeen. Andmed reproduktsoonitoksilisuse 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 rottidel), samas ei ilmnunud teratogeenset toimet ega mõju viljakusele. Neid leide täheldati kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul.

Tavalistes genotoksilisuse uuringutes saadi erlotiniibi testimisel negatiivne vastus. Erlotiniibi 2-aastastes 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 kergert fototoksilist nahareaktsiooni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumtärklisglükolaat tüüp A
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate:

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1) tüüp A
Naatriumvesinikkarbonaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-OPA/alumiinium/PVC blistrid, milles on 30 tabletti või perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 30 x 1 tablett.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

100 mg: 944617

150 mg: 944717

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.07.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2021