

15. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Erlotinib "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31511

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erlotinib "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Erlotinib "Krka" 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg erlotinib (som hydrochlorid).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15,72 mg lactose.

Erlotinib "Krka" 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg erlotinib (som hydrochlorid).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 62,89 mg lactose.

Erlotinib "Krka" 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg erlotinib (som hydrochlorid).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 94,34 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Erlotinib "Krka" 25 mg filmovertrukne tabletter

Svagt gule, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med affasede kanter, præget med 25 på den ene side af tabletten. Tabletdimension: Diameter cirka 6 mm.

Erlotinib "Krka" 100 mg filmovertrukne tabletter

Svagt orange-pink, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med affasede kanter, præget med 100 på den ene side af tabletten. Tabletdimension: Diameter cirka 11 mm.

Erlotinib "Krka" 150 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med affasede kanter, præget med 150 på den ene side af tabletten. Tabletdimension: Diameter cirka 12 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Erlotinib "Krka" er indiceret til første-linje-behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med EGFR-aktiverende mutationer.

Erlotinib "Krka" er også indiceret til *switch*-vedligeholdelsesbehandling hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer og stabil sygdom efter første-linje-kemoterapibehandling.

Erlotinib "Krka" er også indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime. Erlotinib "Krka" er indiceret hos patienter med tumorer uden EGFR-aktiverende mutationer, når andre behandlingsmuligheder vurderes uegnede.

Når der ordineres Erlotinib "Krka", skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse.

Der er ikke påvist nogen gavnlig virkning på overlevelse eller andre klinisk relevante virkninger hos patienter med epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* - EGFR)-immunhistokemi (*Immunohistochemistry* - IHC) negative tumorer (se pkt. 5.1).

Pancreascancer

Erlotinib "Krka" er i kombination med gemcitabin indiceret til behandling af patienter med metastatisk pancreascancer.

Når der ordineres Erlotinib "Krka", skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos patienter med lokalt fremskreden sygdom er der ikke vist en forlænget overlevelse.

**4.2 Dosering og administration**

Erlotinib "Krka" skal administreres under opsyn af en læge med erfaring i anvendelsen af antineoplastiske lægemidler.

Patienter med ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Der skal udføres EGFR-mutationstest i overensstemmelse med de godkendte indikationer (se pkt. 4.1).

Den anbefalede daglige dosis af Erlotinib "Krka" er 150 mg, som tages mindst en time før eller to timer efter indtagelse af føde.

Patienter med pancreascancer

Den anbefalede daglige dosis af Erlotinib "Krka"er 100 mg, som tages mindst én time før eller to timer efter indtagelse af føde, i kombination med gemcitabin (se produktresuméet for gemcitabin for pancreascancer-indikationen). Hos patienter, som ikke får udslæt inden for de første 4‑8 uger af behandlingen, skal den videre behandling med Erlotinib "Krka" genovervejes (se pkt. 5.1).

Hvis dosisjustering er nødvendig, bør dosis reduceres trinvist med 50 mg ad gangen (se pkt. 4.4). Erlotinib "Krka" findes i styrkerne 25 mg, 100 mg og 150 mg.

Samtidig anvendelse af CYP3A4-substrater og modulatorer kan kræve justering af dosis (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

Erlotinib udskilles ved hepatisk metabolisme og biliær udskillelse. Der bør udvises forsigtighed, når Erlotinib "Krka" bliver administreret til patienter med nedsat leverfunktion. Dette bør udvises, selvom eksponeringen af erlotinib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7‑9) var lignende den, der blev set hos patienter med sufficient leverfunktion. Hvis der opstår alvorlige bivirkninger, bør det overvejes at reducere dosis eller afbryde Erlotinib "Krka"-behandlingen. Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med svær leverdysfunktion (ASAT og ALAT > 5 x ULN). Anvendelse af Erlotinib "Krka" til patienter med svær leverdysfunktion anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Sikkerheden og virkningen af erlotinib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (koncentrationen af serumkreatinin > 1,5 gang den øvre referencegrænse). På basis af farmakokinetiske data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Anvendelse af Erlotinib "Krka" til patienter med svær nedsat nyrefunktion anbefales ikke.

Pædiatrisk population

Erlotinibs sikkerhed og virkning i de godkendte indikationer er ikke klarlagt hos børn under 18 år. Anvendelse af Erlotinib "Krka" til børn anbefales ikke.

Rygere

Det er vist, at erlotinib-eksponeringen reduceres med 50‑60 % ved cigaretrygning. Hos NSCLC‑patienter, som er rygere, var den maksimale tolererede dosis af Erlotinib "Krka" 300 mg. Dosis på 300 mg viste ikke forbedret virkning i anden-linje-behandling efter svigt af kemoterapi sammenlignet med den anbefalede dosis på 150 mg hos patienter, der fortsætter med at ryge. Sikkerhedsdata var sammenlignelige mellem doserne 300 mg og 150 mg, dog var der en øget numerisk stigning i forekomsten af udslæt, interstitiel lungesygdom og diarré hos patienter, der modtog højeste dosis af erlotinib. Rygere skal derfor rådes til at stoppe med at ryge (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for erlotinib eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Vurdering af EGFR-mutationsstatus

Når det overvejes at anvende Erlotinib "Krka" som første-linje- eller vedligeholdelsesbehandling for lokal fremskreden eller metastatisk NSCLC er det vigtigt, at en patients EGFR-mutationsstatus er undersøgt.

Der skal udføres en valideret, robust, pålidelig og sensitiv test med præspecificeret grænseværdi for positivitet og påvist anvendelighed til bestemmelse af EGFR-mutationsstatus ifølge lokal klinisk praksis. Der kan anvendes enten tumor DNA fra en vævsprøve eller cirkulerende frit DNA (cfDNA) fra en blod (plasma) prøve.

Hvis en plasma-baseret cfDNA-test anvendes og resultatet er negativt for aktiverende mutationer skal en vævsprøve foretages, når det er muligt pga. potentielt falsk negative bestemmelser ved en plasmabaseret test.

Rygere

Rygere skal rådes til at stoppe med at ryge, da plasmakoncentrationerne af erlotinib hos rygere er væsentligt reduceret sammenlignet med ikke-rygere. Graden af reduktion er sandsynligvis klinisk signifikant (se pkt. 4.2, 4.5, 5.1 og 5.2).

Interstitiel lungesygdom

I usædvanlige tilfælde er der rapporteret om interstitiel lungesygdom (ILD)-lignende hændelser, herunder dødsfald, hos patienter, som modtog erlotinib som behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), pancreascancer eller andre fremskredne solide tumorer. I det pivotale studie BR.21 ved NSCLC var hyppigheden af ILD-lignende hændelser (0,8 %) den samme i både placebo- og erlotinibgruppen. I en metaanalyse af NSCLC-randomiserede, kontrollerede kliniske studier (fase I og fase II-studier, med en enkelt-arm, blev ekskluderet pga. manglende kontrolgrupper) var forekomsten af ILD-lignende hændelser 0,9 % i erlotinibgruppen sammenlignet med 0,4 % i kontrolgruppen. I pancreascancerstudiet i kombination med gemcitabin var hyppigheden af ILD-lignende hændelser 2,5 % i gruppen med erlotinib plus gemcitabin *versus* 0,4 % i gruppen behandlet med placebo plus gemcitabin. De rapporterede diagnoser hos patienter med mistanke om ILD-lignende hændelser omfattede pneumonitis, strålepneumonitis, allergisk pneumonitis, interstitiel pneumoni, interstitiel lungesygdom, obliterativ bronkiolitis, pulmonal fibrose, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis og lungeinfiltrater. Symptomerne opstod få dage til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med erlotinib. Konfunderende eller medvirkende faktorer som f.eks. samtidig eller tidligere kemoterapi, tidligere stråleterapi, præ-eksisterende parenkymatisk lungesygdom, metastatisk lungesygdom eller lungeinfektioner var hyppige. Forekomsten af ILD var højere (ca. 5 % med dødelighed på 1,5 %) hos patienter i studier, som blev udført i Japan.

Afhængig af den diagnostiske evaluering skal behandling med erlotinib stoppes hos patienter, som udvikler akutte nye og/eller progredierende, uforklarlige lungesymptomer, som f.eks. dyspnø, hoste og feber. Patienter, der bliver behandlet samtidig med erlotinib og gemcitabin, bør kontrolleres omhyggeligt for risikoen for udvikling af ILD-lignende toksicitet. Hvis diagnosen ILD stilles, skal erlotinib seponeres, og passende behandling om nødvendigt initieres (se pkt. 4.8).

Diarré, dehydrering, elektrolytforstyrrelser og nyreinsufficiens

Diarré (herunder meget sjældne letale tilfælde) er forekommet hos ca. 50 % af patienterne, der får erlotinib, og moderat eller svær diarré bør behandles med f.eks. loperamid. I nogle tilfælde kan det blive nødvendigt at reducere dosis. I de kliniske studier blev dosis reduceret med 50 mg ad gangen.

Dosisreduktion med 25 mg ad gangen er ikke undersøgt. Hvis der kommer svær eller persisterende diarré, kvalme, appetitløshed eller opkastning, ledsaget af dehydrering, skal behandlingen med erlotinib stoppes, og dehydreringen skal behandles på passende måde (se pkt. 4.8). Hypokaliæmi og nyreinsufficiens (herunder letale tilfælde) er sjældent rapporteret. Nogle tilfælde var sekundære til svær dehydrering på grund af diarré, opkastning og/eller appetitløshed mens andre tilfælde opstod i forbindelse med samtidig kemoterapi. I sværere og mere vedvarende tilfælde af diarré, eller tilfælde, der fører til dehydrering, specielt hos grupper af patienter med forværrede risikofaktorer (især ved samtidig behandling med kemoterapi og andre lægemidler, symptomer eller sygdomme eller andre prædisponerede tilstande herunder høj alder) skal behandlingen med erlotinib afbrydes. Passende foranstaltninger bør initieres for intensivt at rehydrere patienterne intravenøst. Desuden skal nyrefunktionen og serumelektrolytter herunder kalium kontrolleres hos patienter med risiko for dehydrering.

Levertoksicitet

Alvorlige tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade inklusive hepatitis, akut hepatitis og leverinsufficiens (herunder letale) er blevet rapporteret under anvendelsen af erlotinib. Risikofaktorer kan indbefatte tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotoksiske lægemidler. Det anbefales at teste leverfunktionen periodisk under behandling med erlotinib. Hyppigheden af monitoreringen af leverfunktionen bør øges hos patienter, som allerede har nedsat leverfunktion eller galdevejsobstruktion. En hurtig klinisk evaluering samt leverfunktionsanalyser skal udføres hos patienter, som rapporterer om symptomer, der kan indikere leverskade. Administrationen af erlotinib bør afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen (se pkt. 4.8). Erlotinib anbefales ikke til patienter med svær leverdysfunktion.

Gastrointestinal perforation

Patienter, som får erlotinib, har en øget risiko for udvikling af gastrointestinal perforation, hvilket blev observeret med frekvensen "ikke almindelig" (herunder visse letale tilfælde). Patienter, som samtidig får anti-angiogenetiske lægemidler, kortikosteroider, NSAID og/eller taxanbaseret kemoterapi, eller som tidligere har haft mavesår eller divertikelsygdom, har en forøget risiko. Erlotinib skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler gastrointestinal perforation (se pkt. 4.8).

Bulløse og eksfoliative hudsygdomme

Tilfælde af bulløs, blærefyldt og eksfoliativ hud er set, herunder meget sjældne tilfælde, angiveligvis af Stevens-Johnson's syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, som i visse tilfælde var letal (se pkt. 4.8). Behandling med erlotinib skal pauseres eller seponeres, hvis patienten får alvorlig bulløs, blærefyldt eller eksfoliativ hud. Patienter med bulløse og eksfoliative hudsygdomme bør undersøges for hudinfektion og behandles ifølge lokale retningslinjer.

Øjensygdomme

Patienter, som viser tegn og symptomer på keratitis, såsom akut eller forværret: øjeninflammation, tåresekretion, lysfølsomhed, sløret syn, smerter i øjet og/eller røde øjne skal straks henvises til en øjenlæge. Hvis diagnosen ulcerativ keratitis bekræftes, skal behandlingen med erlotinib afbrydes eller seponeres. Hvis keratitis diagnosticeres skal fordele og risici ved fortsat behandling overvejes nøje. Erlotinib skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med keratitis, ulcerativ keratitis eller svært tørre øjne. Kontaktlinser er ligeledes en risikofaktor for keratitis og ulceration. Meget sjældne tilfælde af corneaperforation eller -ulceration er rapporteret ved brug af erlotinib (se pkt. 4.8).

Interaktioner med andre lægemidler

Potente CYP3A4-induktorer kan nedsætte virkningen af erlotinib, mens potente CYP3A4-hæmmere kan medføre øget toksicitet. Samtidig behandling med disse stoffer skal undgås (se pkt. 4.5).

Andre former for interaktioner

Erlotinibs opløselighed reduceres ved pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarm-kanalen, som eksempelvis protonpumpehæmmere, H2-antagonister og antacida, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Når erlotinib administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af erlotinib sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstabet. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør undgås. Virkningen af samtidig administration af erlotinib med H2-antagonister og antacida kendes ikke; men det er sandsynligt, at biotilgængeligheden vil være mindsket.

Disse kombinationer bør derfor undgås (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med erlotinib, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige erlotinib-dosis.

Hjælpestoffer

Erlotinib "Krka" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Erlotinib og andre CYP-substrater

Erlotinib er en potent hæmmer af CYP1A1 og en moderat hæmmer af CYP3A4 og CYP2C8 samt en stærk hæmmer af glukoronidiseringen af UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiske relevans af den stærke hæmning af CYP1A1 kendes ikke på grund af en meget begrænset ekspression af CYP1A1 i humant væv.

Når erlotinib blev administreret samtidig med ciprofloxacin, som er en moderat CYP1A2-hæmmer, blev erlotinibeksponeringen [AUC] øget signifikant med 39 %, mens der ikke blev observeret signifikant ændring i Cmax. Ligeledes blev den aktive metabolits eksponering øget med 60 % og 48 % for henholdsvis AUC og Cmax. Den kliniske betydning af denne stigning er ikke blevet fastslået. Der skal udvises forsigtighed, når ciprofloxacin eller potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin) kombineres med erlotinib. Hvis der observeres bivirkninger, der er relateret til erlotinib, kan erlotinib-dosis reduceres.

Forbehandling eller samtidig administration af erlotinib ændrede ikke clearance af de prototypiske CYP3A4-substrater, midazolam og erythromycin, men nedsatte tilsyneladende den orale biotilgængelighed af midazolam med op til 24 %. I et andet klinisk studie blev det vist, at erlotinib ikke påvirkede farmakokinetikken af det samtidigt administrerede CYP3A4/2C8-substrat paclitaxel. Signifikante interaktioner ved clearance af andre CYP3A4-substrater er derfor usandsynlige.

Hæmningen af glukoronidiseringen kan forårsage interaktioner med lægemidler, som er substrater for UGT1A1, og som kun elimineres via denne udskillelsesvej. Patienter med lavt ekspressionsniveau af UGT1A1 eller med genetiske glukoronidiseringssygdomme (f.eks. Gilberts sygdom) kan have forhøjede serumkoncentrationer af bilirubin og skal behandles med forsigtighed.

Erlotinib metaboliseres i leveren ved hjælp af de humane, hepatiske cytokromer, primært CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisme ved hjælp af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af CYP1B1 i tumorvæv bidrager også potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib. Der kan forekomme potentielle interaktioner med aktive stoffer, som metaboliseres af eller er hæmmere eller induktorer af disse enzymer.

Potente hæmmere af CYP3A4-aktivtet nedsætter metaboliseringen af erlotinib og øger plasmakoncentrationerne af erlotinib. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og ketoconazol (200 mg oralt to gange daglig i 5 dage), en potent CYP3A4-hæmmer, en øgning af erlotinib-eksponeringen (86 % af AUC og 69 % af Cmax). Der skal derfor udvises forsigtighed, når erlotinib kombineres med en potent CYP3A4-hæmmer, f.eks. med antimykotika af azolgruppen (dvs. ketoconazol, itraconazol og voriconazol), proteasehæmmere, erytromycin eller claritromycin. Om nødvendigt skal dosis af erlotinib reduceres, specielt hvis der observeres toksicitet.

Potente induktorer af CYP3A4-aktivitet øger metaboliseringen af erlotinib og nedsætter plasmakoncentrationen af erlotinib signifikant. I et klinisk studie medførte samtidig anvendelse af erlotinib og rifampicin (600 mg oralt én gang daglig i 7 dage), en potent CYP3A4-induktor, en reduktion på 69 % af den mediane erlotinib AUC. Samtidig administration af rifampicin med en enkelt 450 mg erlotinib-dosis medførte en middel erlotinib-eksponering (AUC) på 57,5 % af den eksponering, der blev opnået efter en enkelt 150 mg erlotinib-dosis uden behandling med rifampicin. Samtidig administration af erlotinib med induktorer af CYP3A4 bør derfor undgås. For patienter, som behøver samtidig behandling med erlotinib og en potent CYP3A4-induktor, som f.eks. rifampicin, bør det overvejes at hæve dosis til 300 mg, med tæt monitorering af patienterne (herunder nyre- og leverfunktionen samt serumelektrolytter). Hvis det bliver tolereret godt i mere end 2 uger, kan det overvejes at hæve dosis yderligere til 450 mg under fortsat tæt kontrol. Nedsat eksponering kan også forekomme med andre induktorer f.eks. phenytoin, carbamazepin, barbiturater eller perikon (*hypericum perforatum*). Der skal udvises forsigtighed, når disse aktive stoffer kombineres med erlotinib. Om muligt bør der overvejes andre behandlinger uden kraftig CYP3A4-inducerende aktivitet.

Erlotinib og coumarin-antikoagulantia

Hos patienter, som får erlotinib, er der blevet rapporteret interaktion med coumarin-antikoagulantia (herunder warfarin), som har medført forhøjet International Normalized Ratio (INR) og blødninger, som i visse tilfælde var letale. Patienter, som tager coumarin-antikoagulantia, skal kontrolleres regelmæssigt for enhver ændring i protrombintid eller INR.

Erlotinib og statiner

Kombinationen af erlotinib og et statin kan øge risikoen for statininduceret myopati, herunder rhabdomyolyse, som blev observeret med frekvensen "sjælden".

Erlotinib og rygere

Resultaterne fra et farmakokinetisk interaktionsstudie indikerede efter 24 timer en signifikant reduktion af AUCinf, Cmax samt plasmakoncentration på henholdsvis 2,8; 1,5 og 9 gange efter administration af erlotinib hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. Patienter, som stadig ryger, skal derfor opfordres til at stoppe med at ryge så tidligt så muligt inden behandlingen med erlotinib initieres, idet plasmakoncentrationerne ellers reduceres. Baseret på data fra CURRENTS-studiet sås der ingen evidens for nogen effekt af en højere dosis erlotinib på 300 mg sammenlignet med den anbefalede dosis på 150 mg hos aktive rygere. Sikkerhedsdata var sammenlignelige mellem doserne 300 mg og 150 mg, dog var der en øget numerisk stigning i forekomsten af udslæt, interstitiel lungesygdom og diarré hos patienter, der modtog højeste dosis af erlotinib. (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

Erlotinib og P-glykoproteinhæmmere

Erlotinib er substrat for P-glykoprotein lægemiddeltransportøren. Samtidig administration af P-glykoproteinhæmmere, f.eks. ciclosporin og verapamil, kan medføre ændret distribution og/eller ændret elimination af erlotinib. Konsekvenserne af denne interaktion for f.eks. CNS-toksicitet kendes ikke. Der skal udvises forsigtighed i sådanne situationer.

Erlotinib og lægemidler, som ændrer pH

Erlotinibs opløselighed reduceres ved pH over 5. Lægemidler, der ændrer pH i den øvre del af mave-tarm-kanalen, kan ændre erlotinibs opløselighed og derved dets biotilgængelighed. Samtidig administration af erlotinib med omeprazol, som er en syrepumpehæmmer, nedsætter erlotinibeksponering [AUC] og maksimumkoncentrationen [Cmax] med henholdsvis 46 % og 61 %. Der var ingen ændring i Tmax eller halveringstiden. Samtidig administration af erlotinib med 300 mg ranitidin, en H2-receptor-antagonist, nedsatte erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [Cmax] med henholdsvis 33 % og 54 %. Når erlotinib administreres samtidig med disse stoffer, vil en øget dosis af erlotinib sandsynligvis ikke kompensere for eksponeringstabet. Hvis erlotinib derimod blev administreret forskudt enten 2 timer før eller 10 timer efter 150 mg ranitidin 2 gange daglig, blev erlotinibeksponeringen [AUC] og maksimumkoncentrationerne [Cmax] kun reduceret med henholdsvis 15 % og 17 %. Virkningen af antacida på absorptionen af erlotinib er ikke undersøgt, men absorptionen kan nedsættes, hvilket medfører lavere plasmakoncentrationer. Kombinationen af erlotinib med syrepumpehæmmere bør derfor undgås. Hvis det er nødvendigt at indtage antacida under behandlingen med erlotinib, bør de tages mindst 4 timer før eller 2 timer efter den daglige erlotinib-dosis. Hvis det overvejes at give ranitidin, bør det administreres forskudt; dvs. erlotinib skal administreres mindst 2 timer før eller 10 timer efter ranitidin-dosering.

Erlotinib og gemcitabin

I et fase 1b-studie var der ingen signifikant virkning af gemcitabin på erlotinibs farmakokinetik og heller ingen signifikant virkning af erlotinib på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib og carboplatin/paclitaxel

Erlotinib øger koncentrationen af platin. I et klinisk studie førte samtidig anvendelse af erlotinib med carboplatin og paclitaxel til en øget total platinum AUC0-48 på 10,6 %. Selvom det er statistisk signifikant, bliver størrelsen af denne forskel ikke betragtet som klinisk relevant. I klinisk praksis kan der være andre co-faktorer, der medfører en øget eksponering for carboplatin, såsom nyreinsufficiens. Der var ingen signifikante virkninger af carboplatin eller paclitaxel på erlotinibs farmakokinetik.

Erlotinib og capecitabin

Capecitabin kan øge koncentrationen af erlotinib. Ved administration af erlotinib i kombination med capecitabin er der set en statistisk signifikant stigning i erlotinib AUC og en mindre stigning i Cmax sammenlignet med de værdier, der blev observeret i et andet studie, hvor erlotinib blev administreret som enkeltstof. Der var ingen signifikant virkning af erlotinib på capecitabins farmakokinetik.

Erlotinib og proteasomhæmmere

Proteasomhæmmere, herunder bortezomib, kan forventes at påvirke effekten af EGFR-hæmmere, herunder erlotinib, på grund af virkningsmekanismen. Denne påvirkning understøttes af begrænsede kliniske data og prækliniske studier, som viser nedbrydning af EGFR i proteasomet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af erlotinib til gravide kvinder. Dyrestudier har vist, at der ikke er evidens for teratogenicitet eller unormal fødsel. En uønsket virkning på graviditeten kan dog ikke udelukkes, da dyrestudier med rotter og kaniner har vist øget embryo/føtal letalitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå graviditet, mens de tager erlotinib. Der skal anvendes effektiv kontraception under behandlingen og i mindst 2 uger efter behandlingens afslutning. Behandlingen bør kun fortsættes hos gravide, hvis fordelen for moderen opvejer risikoen for fostret.

Amning

Det vides ikke, om erlotinib udskilles i human mælk. Der er ikke lavet studier for at undersøge virkningen af erlotinib på mælkeproduktionen eller tilstedeværelsen i human mælk. Da den potentielle fare for fostret ved amning er ukendt, skal mødre rådes til ikke at amme, mens de tager Erlotinib "Krka" og mindst 2 uger efter sidste dosis.

Fertilitet

Dyrestudier har vist, at der ikke er evidens for forringet fertilitet. En uønsket virkning på fertiliteten kan dog ikke udelukkes, da dyrestudier har vist påvirkning af reproduktive parametre (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Erlotinib er dog ikke forbundet med påvirkning af mentale funktioner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsevalueringen af erlotinib er baseret på data fra mere end 1.500 patienter, der blev behandlet med mindst en dosis erlotinib på 150 mg som monoterapi, og fra mere end 300 patienter, som fik erlotinib 100 mg eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Ikke-småcellet lungecancer (administration af erlotinib som monoterapi)

*Første-linje-behandling af patienter med EGFR-mutationer*

I et åbent, randomiseret fase III-studie, ML20650, som inkluderede 154 patienter, blev sikkerheden af erlotinib til første-linje-behandling af NSCLC-patienter med EGFR-aktiverende mutationer undersøgt hos 75 patienter.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med erlotinib i studie ML20650, var udslæt og diarré. De fleste var af sværhedsgrad 1/2 og intervention var ikke nødvendig. Al information om grader og hyppighed for udslæt og diarré for alle kliniske studier findes i afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

*Vedligeholdelsesbehandling*

I to andre dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede fase III-studier BO18192 (SATURN) og BO25460 (IUNO), blev erlotinib administreret som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje-kemoterapi. Disse studier blev gennemført med i alt 1.532 patienter med fremskreden, recidiverende eller metastatisk NSCLC som opfølgning på første-linje standard platinbaseret kemoterapi.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret hos patienter behandlet med erlotinib i studie BO18192 og BO25460, var udslæt og diarré.

*Anden-linje-behandling og efterfølgende linjer*

I et randomiseret dobbeltblindet studie (BR.21: Administration af erlotinib som anden-linje-behandling), var udslæt og diarré de hyppigst rapporterede bivirkninger. De fleste var af grad 1/2, og intervention var ikke nødvendig.

Den mediane tid indtil starten af udslæt var 8 dage og den mediane tid indtil starten af diarré var 12 dage.

Pancreascancer (samtidig administration af erlotinib og gemcitabin)

De mest almindelige bivirkninger hos patienter med pancreascancer, som fik erlotinib 100 mg plus gemcitabin i det pivotale studie PA.3, var træthed, udslæt og diarré Den mediane tid til starten af udslæt og diarré var henholdsvis 10 og 15 dage.

Tabeloversigt over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger fra kliniske studier og efter markedsføring rapporteret med erlotinib alene eller i kombination med kemoterapi, er listet i tabel 1. Bivirkningerne er listet i henhold til MedDRA systemet. Følgende betegnelser anvendes for at graduere bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Opsummering af bivirkninger fra kliniske studier og efter markedsføring pr.

frekvensgruppe:

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| *Meget almindelig* | Infektion\* |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| *Meget almindelig* | Anoreksi, vægttab |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| *Meget almindelig* | Depression |
| **Nervesystemet** | |
| *Meget almindelig* | Neuropati, hovedpine |
| **Øjne** | |
| *Meget almindelig* | Keratoconjunctivitis sicca |
| *Almindelig* | Keratitis, konjunctivitis |
| *Ikke almindelig* | Ændringer i øjenvipperne\* |
| *Meget sjælden* | Corneaperforationer, corneaulcerationer, uveitis |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| *Meget almindelig* | Dyspnø, hoste |
| *Almindelig* | Epistaxis |
| *Ikke almindelig* | Interstitiel lungesygdom\* |
| **Mave-tarmkanalen** | |
| *Meget almindelig* | Diarré\*, kvalme, opkast, stomatitis, mavesmerter, dyspepsi, flatulens |
| *Almindelig* | Gastrointestinal blødning\* |
| *Ikke almindelig* | Gastrointestinale perforationer\* |
| *Sjælden* | Pneumatosis intestinalis |
| **Lever og galdeveje** | |
| *Meget almindelig* | Abnorme leverfunktions-tests\* |
| *Sjælden* | Leversvigt\*, hepatitis |
| *Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)* | Akut hepatitis |
| **Hud og subkutane væv** | |
| *Meget almindelig* | Udslæt\*, pruritus |
| *Almindelig* | Alopeci, tør hud, paronykie, follikulitis, acne/acneiformis dermatitis, hudfissurer |
| *Ikke almindelig* | Hirsutisme, øjenbrynsforandringer, skøre og løse negle, lette hud-reaktioner såsom hyperpigmentering |
| *Sjælden* | Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom |
| *Meget sjælden* | Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse\* |
| **Nyrer og urinveje** | |
| *Almindelig* | Nedsat nyrefunktion |
| *Ikke almindelig* | Nefrit, proteinuri |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| *Meget almindelig* | Træthed, pyreksi, rigor |

\*For yderligere information se afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Udslæt*

Udslæt inkluderer acneiformis dermatitis. Generelt viser udslæt sig som et let eller moderat erytematøst og papulopustulært udslæt, der kan opstå eller blive forværret på områder udsat for sollys. Patienter, som bliver udsat for sollys, skal tilrådes beskyttende beklædning og brug af solcreme (f.eks. mineralholdig).

Diarré

Diarré kan føre til dehydrering, hypokaliæmi og nyresvigt. Herunder letale tilfælde (se pkt. 4.4).

Table 2: En opsummering af hyppighed og grader af udslæt og diarré opbserveret i de kliniske studier

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Indikation** | **Udslæt (%)** | | | | | **Diarré (%)** | | | | |
| **Grad** | | | **Handling** | | **Grad** | | | **Handling** | |
| **Alle** | **3** | **4** | **Sepon1** | **Jus2** | **Alle** | **3** | **4** | **Sepon1** | **Jus2** |
| ML20650 | NSCLC | 80 | 9 | 0 | 1 | 11 | 57 | 4 | 0 | 1 | 7 |
| BO18192 | NSCLC | 49,2 | 6,0 | 0 | 1 | 8,3 | 20,3 | 1,8 | 0 | <1 | 3 |
| BO25460 | NSCLC | 39,4 | 5,0 | 0 | 0 | 5,6 | 24,2 | 2,5 | 0 | 0 | 2,8 |
| BR.21 | NSCLC | 75 | 9 | | 1 | 6 | 54 | 6 | | 1 | 1 |
| PA.3 | Pancreascancer | - | 5 | | 1 | 2 | - | 5 | | 1 | 2 |

1 Seponering

2 Dosisjustering

*Infektioner*

Dette kan være alvorlige infektioner med eller uden neutropeni, inklusive pneumoni, sepsis og cellulitis.

*Ændringer i øjenvipperne*

Ændringer omfatter indadgroende øjenvipper, forøget vækst og fortykkelse af øjenvipper.

*Interstitiel lungesygdom (ILD)*

ILD omfatter letale tilfælde hos patienter, som fik erlotinib som behandling af NSCLC eller andre fremskredne solide tumorer (se pkt. 4.4). En højere hyppighed er blevet observeret hos patienter i Japan (se pkt. 4.4).

*Gastrointestinal (GI) blødning*

GI blødning omfatter letale tilfælde (se pkt. 4.4). I kliniske studier har nogle tilfælde været i forbindelse med samtidig administration af warfarin og andre gange med samtidig administration af NSAID (se pkt. 4.5). Gastrointestinale perforationer omfatter også letale tilfælde (se pkt. 4.4).

*Abnorme leverfunktions-tests*

Abnorme leverfunktions-tests omfatter øget alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin. Tilfældene var hovedsagligt af let eller moderat sværhedsgrad, forbigående eller forbundet med levermetastaser.

*Leversvigt*

Dette omfatter letale tilfælde. Risikofaktorer kan omfatte tidligere leversygdom eller samtidig administration af hepatotoksiske lægemidler (se pkt. 4.4).

*Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse*

Dette omfatter letale tilfælde (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Orale enkeltdoser af erlotinib på op til 1.000 mg til raske frivillige og op til 1.600 mg til cancerpatienter er blevet tolereret. Gentagne doser á 200 mg to gange daglig blev tolereret dårligt af raske frivillige efter kun få dages administration. På basis af data fra disse studier kan der forekomme svære bivirkninger som f.eks. diarré, udslæt og muligvis øget aktivitet af leveraminotransferaser i doser over den anbefalede dosis.

Behandling

Hvis der er mistanke om overdosering, skal erlotinib seponeres, og symptomatisk behandling påbegyndes.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L 01 EB 02. Antineoplastisk stof, proteinkinasehæmmer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Erlotinib er en epidermal vækstfaktorreceptor/human epidermal vækstfaktorreceptor type 1 (EGFR også kendt som HER1) tyrosinkinase-hæmmer. Erlotinib hæmmer effektivt den intracellulære phosphorylering af EGFR. EGFR udtrykkes på celleoverfladen af normale celler og cancerceller. I ikke-kliniske modeller medfører hæmning af EGFR phosphortyrosin cellestase og/eller celledød.

EGFR-mutationer kan føre til vedvarende aktivering af anti-apoptotiske og proliferative signalveje. Erlotinibs potente effektivitet til at blokere EGFR-medieret signalering i tumorer med EGFR-mutationer kan tilskrives den tætte binding af erlotinib til ATP-bindingsstedet i det muterede kinasedomæne i EGFR. På grund af blokering af den videre signalering stoppes celledelingen, og celledød induceres via den indre apoptotiske vej. Der er observeret tumorregression i musemodeller med fremtvunget ekspression af disse EGFR-aktiverende mutationer.

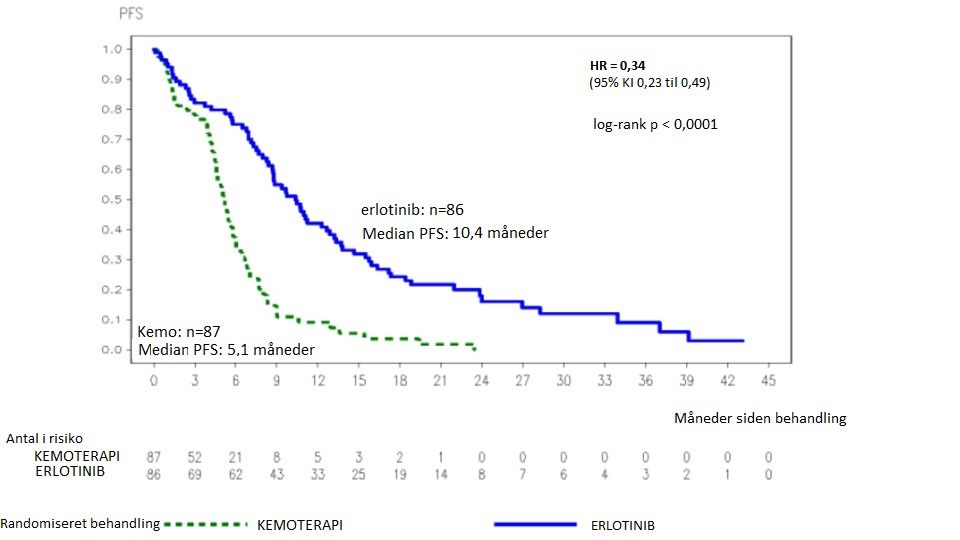
Klinisk virkning

*Første-linje-behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos patienter med EGFR-aktiverende mutationer (administration af erlotinib som monoterapi)*

Virkningen af erlotinib som første-linje-behandling hos patienter med NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer blev påvist i et åbent, randomiseret fase III-studie (ML20650, EURTAC). Dette studie blev udført hos kaukasiske patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden NSCLC (stadie IIIB og IV), som ikke tidligere havde fået kemoterapi eller nogen form for systemisk antitumor-behandling for deres fremskredne sygdom, og som havde mutationer i tyrosinkinasedomænet i EGFR (deletion i exon 19 eller mutation i exon 21). Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få erlotinib 150 mg daglig eller op til 4 cyklusser med platinbaseret dublet-kemoterapi.

Det primære endepunkt var investigator-vurderet PFS. Effektresultaterne er vist i tabel 3.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for investigator-vurderet PFS i studiet ML20650 (EURTAC) (skæringsdato april 2012)



Tabel 3: Effektresultater for erlotinib *versus* kemoterapi i studiet ML20650 (EURTAC)

|  |  | **Erlotinib** | **Kemoterapi** | ***Hazard ratio***  **(95 % KI)** | **p-værdi** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Forud planlagt interim-analyse (35 % af data tilgængelige for den samlede overlevelse) (n=153)  Skæringsdato: August 2010 |  | n=77 | n=76 |  |  |
| Primært endepunkt:  Progressionsfri overlevelse  (PFS, median i måneder)\*  Investigator-vurderet\*\*  Uafhængigt review \*\* | 9,4  10,4 | 5,2  5,4 | 0,42  [0,27-0,64]  0,47  [0,27-0,78] | p < 0,0001  p=0,003 |
| Bedste samlede responsrate CP/PR) | 54,5 % | 10,5 % |  | p < 0,0001 |
| Samlet overlevelse (måneder) | 22,9 | 18,8 | 0,80  [0,47-1,37] | p=0,4170 |
| Eksplorativ analyse  (40 % af data tilgængelige for den samlede overlevelse)  (n=173)  Skæringsdato: Januar 2011 |  | n=86 | n=87 |  |  |
| PFS (median i måneder)  Investigator-vurderet | 9,7 | 5,2 | 0,37  [0,27-0,54] | p < 0,0001 |
| (Bedste samlede responsrate CR/PR) | 58,1 % | 14,9 % |  | p < 0,0001 |
| Samlet overlevelse (måneder) | 19,3 | 19,5 | 1,04  [0,65-1,68] | p=0,8702 |
| Opdateret analyse  (62 % af data tilgængelige for den samlede overlevelse)  (n=173)  Skæringsdato: april 2012 |  | n=86 | n=87 |  |  |
| PFS (median i måneder) | 10,4 | 5,1 | 0,34  [0,23-0,49] | p < 0,0001 |
| Samlet overlevelse\*\*\* (måneder) | 22,9 | 20,8 | 0,93  [0,64-1,36] | p=0,7149 |

CR=komplet respons; PR=partiel respons

\* Der blev observeret 58 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død

\*\* Den samlede overensstemmelse mellem vurderinger fra investigator og uafhængig komité var på 70 %

\*\*\* Der blev observeret en høj overkrysning idet 82 % af patienterne i kemoterapiarmen efterfølgende fik behandling med en EGFR-tyrosinkinasehæmmer, og alle undtagen 2 af disse patienter efterfølgende fik erlotinib.

*Vedligeholdelsesbehandling af NSCLC efter første-linje-kemoterapi (administration af erlotinib som monoterapi)*

Virkningen og sikkerheden af erlotinib som vedligeholdelsesbehandling efter første-linje-kemoterapibehandling af NSCLC blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BO18192, SATURN). Dette studie blev gennemført med 889 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som ikke progredierede efter 4 cyklusser platinbaseret dublet kemoterapi. Patienterne blev randomiserede i forholdet 1:1 til behandling med erlotinib 150 mg eller placebo oralt én gang dagligt indtil sygdomsprogression. Studiets primære endepunkt inkluderede progressionsfri overlevelse (PFS) hos alle patienter. Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika ved *baseline* var afbalancerede mellem de to behandlingsarme. Patienter med ECOG performancestatus > 1 eller signifikant lever- eller nyre-co-morbiditet blev ikke inkluderet i studiet.

I dette studie havde den samlede population fordel af behandlingen vist ved det primære endepunkt, progressionsfri overlevelse (*hazard ratio*= 0,71; p< 0,0001) og det sekundære endepunkt, samlet overlevelse (*hazard ratio*= 0,81; p=0,0088). Den største fordel blev dog observeret i den prædefinerede eksplorative analyse af patienter med EGFR-aktiverende mutationer (n=49), som viste en substantiel fordel med hensyn til progressionsfri overlevelse (*hazard ratio*=0,10; 95 % konfidensinterval 0,04-0,25; p< 0,0001) og en *hazard ratio* for samlet overlevelse på 0,83 (95 % konfidensinterval 0,34-2,02). 67 % af placebo-patienterne i den EGFR-mutationspositive undergruppe fik anden-linje-behandling eller efterfølgende behandlingslinjer med EGFR-tyrosinkinasehæmmere (EGFR-TKIer).

BO25460 (IUNO) studiet blev udført hos 643 patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft, hvor tumoren ikke havde en EGFR-aktiverende mutation (exon 19 deletion eller exon 21 L858R mutation) og som ikke havde oplevet sygdomsprogression efter fire serier med platin-baseret kemoterapi.

Formålet med studiet var at sammenligne den samlede overlevelse for første-linje-vedligeholdelsesbehandling med erlotinib *versus* erlotinib administreret ved sygdomsprogression. Studiet opfyldte ikke dets primære endepunkt. Den samlede overlevelse med erlotinib i første-linje-vedligeholdelsesbehandling var ikke bedre end erlotinib som anden-linje-behandling hos patienter, hvor tumoren ikke havde EGFR-aktiverende mutation (*hazard ratio*= 1,02; 95 % konfidensinterval, 0,85-1,22; p=0,82). Det sekundære endepunkt, progressionsfri overlevelse, viste ingen forskel mellem erlotinib og placebo ved vedligeholdelsesbehandling (*hazard ratio*=0,94, 95 % konfidensinterval 0,80‑1,11; p=0,48).

På baggrund af data fra BO25460 (IUNO) studiet anbefales erlotinib ikke som første-linje-vedligeholdelsesbehandling til patienter uden EGFR-aktiverende mutation.

*Behandling af NSCLC efter svigt af mindst et tidligere kemoterapiregime (administration af erlotinib som monoterapi)*

Virkning og sikkerhed af erlotinib som anden- og tredje-linje-behandling blev dokumenteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (BR.21) hos 731 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter behandlingssvigt af mindst et kemoterapiregime. Patienterne blev randomiserede i forholdet 2:1 til behandling med erlotinib 150 mg eller placebo oralt én gang daglig. Studiets endepunkter omfattede samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse (PFS), responsrate, varighed af respons, tid indtil forværring af lungecancerrelaterede symptomer (hoste, dyspnø og smerter), og sikkerhed. Det primære endepunkt var overlevelse.

De demografiske karakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Ca. to tredjedele af patienterne var mænd og ca. en tredjedel havde en *baseline* ECOG performancestatus (PS) på 2 og 9 % havde en *baseline* ECOG PS på 3. Henholdsvis 93 % og 92 % af alle patienter i erlotinib- og placebogrupperne havde tidligere fået et platinholdigt regime, og henholdsvis 36 % og 37 % af alle patienter havde tidligere fået taxan-terapi.

Den justerede *hazard ratio* (HR) for død i erlotinibgruppen i forhold til placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensinterval; 0,60 til 0,87) (p =0,001). Efter 12 måneder var henholdsvis 31,2 % og 21,5 % i live i erlotinib- og placebogruppen. Den mediane overlevelse var 6,7 måneder i erlotinibgruppen (95 % konfidensinterval: 5,5 til 7,8 måneder) sammenlignet med 4,7 måneder i placebogruppen (95 % konfidensinterval: 4,1 til 6,3 måneder).

Virkningen på samlet overlevelse blev undersøgt i forskellige patientgrupper. Virkningen af erlotinib på samlet overlevelse var sammenlignelig hos patienter med *baseline* performancestatus (ECOG) på 2-3 (HR=0,77; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0) eller 0-1 (HR=0,73; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9), mandlige patienter (HR=0,76; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9) eller kvindelige patienter (HR=0,80, 95 % konfidensinterval 0,6‑1,1), patienter < 65 år (HR=0,75; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9) eller ældre patienter (HR=0,79; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0), patienter med ét tidligere regime (HR=0,76; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0) eller mere end ét tidligere regime (HR=0,75; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0), kaukasiere (HR=0,79; 95 % konfidensinterval 0,6-1,0) eller asiatiske patienter (HR=0,61; 95 % konfidensinterval 0,4-1,0), patienter med adenokarcinom (HR=0,71; 95 % konfidensinterval 0,6-0,9) eller planocellulært karcinom (HR=0,67; 95 % konfidensinterval 0,5-0,9), men ikke hos patienter med anden histologi (HR 1,04; 95 % konfidensinterval 0,7-1,5), patienter med stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR=0,92; 95 % konfidensinterval 0,7-1,2) eller < stadie IV sygdom ved diagnosetidspunktet (HR=0,65; 95 % konfidensinterval 0,5-0,8). Patienter, der aldrig har røget, havde en større virkning af erlotinib (overlevelse HR=0,42; 95 % konfidensinterval 0,28-0,64) sammenlignet med rygere eller eks-rygere (HR=0,87; 95 % konfidensinterval 0,71-1,05).

EGFR-ekspressionen er kendt hos 45 % af patienterne. *Hazard ratio* for patienter med EGFR-positive tumorer var 0,68 (95 % konfidensinterval 0,49-0,94) og 0,93 (95 % konfidensinterval 0,63-1,36) for patienter med EGFR-negative tumorer (defineret ved IHC under anvendelse af EGFR pharmDx kit og definerende EGFR-negativ som farvning af mindre end 10 % af tumorcellerne). Hos de resterende 55 % af patienterne med ukendt EGFR-ekspressionsstatus var *hazard ratio* 0,77 (95 % konfidensinterval 0,61-0,98).

Den mediane PFS var 9,7 uger i erlotinibgruppen (95 % konfidensinterval; 8,4 til 12,4 uger) sammenlignet med 8,0 uger i placebogruppen (95 % konfidensinterval; 7,9 til 8,1 uger).

Den objektive responsrate i henhold til RECIST var 8,9 % i erlotonibgruppen (95 % konfidensinterval; 6,4 til 12,0). De første 330 patienter blev vurderet centralt (responsrate 6,2 %); 401 patienter blev vurderet af investigator (responsrate 11,2 %).

Den mediane responsvarighed var 34,3 uger, spændvidde: 9,7 til 57,6+ uger. Andelen af patienter, som oplevede komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom var henholdsvis 44,0 % og 27,5 % i erlotinib- og placebogruppen (p=0,004).

Der blev også set en forøget overlevelse med erlotinib hos patienter, som ikke opnåede et objektivt tumorrespons (i henhold til RECIST). Evidensen herfor var en *hazard ratio* for død på 0,82 (95 % konfidensinterval; 0,68 til 0,99) hos patienter, hvis bedste respons var stabil eller progredierende sygdom.

Sammenlignet med placebo medførte erlotinib symptombedring ved signifikant at forlænge tiden indtil forværring af hoste, dyspnø og smerter.

I et dobbeltblindet, randomiseret, fase III-studie (MO22162, CURRENTS), der sammenlignede 2 doser af erlotinib (300 mg mod 150 mg) hos rygere (gennemsnit på 38 pakkeår) med lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC i anden-linje-behandling efter svigt af kemoterapi, viste 300 mg erlotinib ingen forbedring på progressionfri overlevelse sammenlignet med den anbefalede dosis (henholdsvis 7,00 *versus* 6,86 uger).

Sekundære endepunkter var alle i overensstemmelse med det primære endepunkt og ingen forskel var observeret for samlet overlevelse mellem patienter behandlet med erlotinib 300 mg og 150 mg daglig (*hazard ratio* 1,03; 95 % konfidensinterval 0,80 til 1,32). Sikkerhedsdata var sammenlignelige mellem doserne 300 mg og 150 mg, dog var der en øget numerisk stigning i forekomsten af udslæt, interstitiel lungesygdom og diarré hos patienter, der modtog højeste dosis af erlotinib. Baseret på data fra CURRENTS studiet sås der ingen evidens for nogen effekt af en højere dosis erlotinib på 300 mg sammenlignet med den anbefalede dosis på 150 mg hos aktive rygere.

Patienterne, som indgik i dette studie, var ikke valgt baseret på deres EGFR mutationsstatus. Se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.2.

*Pancreascancer (samtidig administration af erlotinib og gemcitabin i studie PA.3)*

Virkning og sikkerhed af erlotinib i kombination med gemcitabin som første-linje-behandling blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastaserende pancreascancer. Patienterne blev randomiseret til kontinuerlig behandling med enten erlotinib eller placebo én gang daglig plus gemcitabin i.v. (1.000 mg/m2, serie 1 på dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 og 43 i en 8 ugers serie; serie 2 og efterfølgende serier på dag 1, 8 og 15 i en 4 ugers serie [vedrørende godkendt dosis og doseringsskema for pancreascancer se produktresuméet for gemcitabin]). Erlotinib eller placebo blev taget oralt én gang daglig indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære endepunkt var samlet overlevelse.

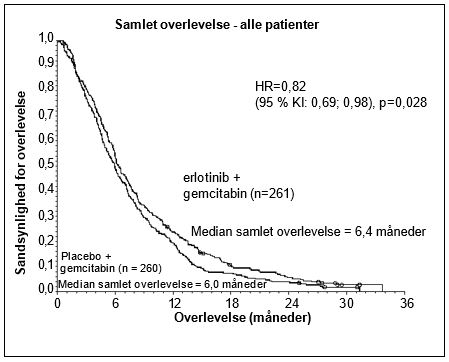
Bortset fra at der var lidt flere kvinder i erlotinib-/gemcitabinarmen end i place­-

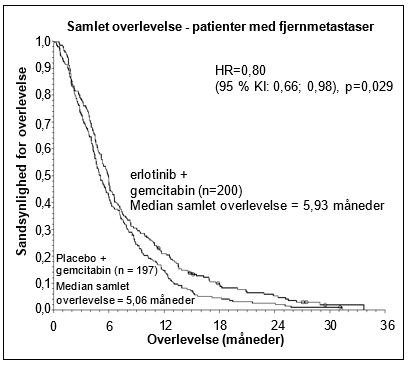
bo-/gemcitabinarmen var demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* ens for de 2 behandlingsgrupper, 100 mg erlotinib plus gemcitabin og placebo plus gemcitabin:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Baseline** | **Erlotinib** | **Placebo** |
| Kvinder | 51 % | 44 % |
| ECOG performancestatus (PS) = 0 ved *baseline* | 31 % | 32 % |
| ECOG performancestatus (PS) = 1 ved *baseline* | 51 % | 51 % |
| ECOG performancestatus (PS) = 2 ved *baseline* | 17 % | 17 % |
| Metastaserende sygdom ved *baseline* | 77 % | 76 % |

Overlevelsen blev evalueret hos *intent-to-treat*-populationen på grundlag af *follow-up*-overlevelsesdata. Resultaterne er vist i nedenstående tabel (resultater for gruppen af patienter med metastatisk og lokalt fremskreden sygdom er taget fra en eksploratorisk undergruppeanalyse).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Resultat** | **Erlotinib (måneder)** | **Placebo (måneder)** | **Δ**  **(måneder)** | **KI af Δ** | **HR** | **KI af HR** | **p*-værdi*** |
| Samlet population | | | | | | | |
| Median samlet overlevelse | 6,4 | 6,0 | 0,41 | -0,54-1,64 | 0,82 | 0,69-0,98 | 0,028 |
| Middel samlet overlevelse | 8,8 | 7,6 | 1,16 | -0,05-2,34 |
| Metastatisk population | | | | | | | |
| Median samlet overlevelse | 5,9 | 5,1 | 0,87 | -0,26-1,56 | 0,80 | 0,66-0,98 | 0,029 |
| Middel samlet overlevelse | 8,1 | 6,7 | 1,43 | 0,17-2,66 |
| Lokalt fremskreden population | | | | | | | |
| Median samlet overlevelse | 8,5 | 8,2 | 0,36 | -2,43-2,96 | 0,93 | 0,65-1,35 | 0,713 |
| Middel samlet overlevelse | 10,7 | 10,5 | 0,19 | -2,43-2,69 |





En *post-hoc*-analyse viste, at patienter med god klinisk status ved *baseline* (lav smerte intensitet, god QoL og god PS) kunne opnå mest gavn af behandling med erlotinib. Den gavnlige virkning ses ved tilstedeværelsen af en lav smerteintensitetsscore.

En *post-hoc*-analyse viste, at patienter, der blev behandlet med erlotinib og fik udslæt, havde en længere samlet overlevelse sammenlignet med patienter, som ikke fik udslæt (median samlet overlevelse 7,2 måneder *versus* 5 måneder, HR:0,61). 90 % af patienterne, der blev behandlet med erlotinib, fik udslæt inden for de første 44 dage. Den mediane tid indtil udslæt var 10 dage.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder erlotinib, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationerne ikke-småcellet lungecancer og pancreascancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af erlotinib opnås peak-plasmakoncentrationer efter ca. 4 timer. Et studie hos raske frivillige estimerede den absolutte biotilgængelighed til 59 %. Eksponeringen efter en oral dosis kan øges ved indtagelse af føde.

Fordeling

Erlotinib har et gennemsnitlig tilsyneladende distributionsvolumen på 232 l og fordeles i tumorvæv hos mennesker. I et studie hos 4 patienter (3 med ikke-småcellet lungecancer [NSCLC] og 1 med larynxcancer), som fik 150 mg erlotinib dagligt oralt, viste tumorprøver fra kirurgiske ekscisioner på behandlingsdag 9 en samlet gennemsnitlig koncentration af erlotinib i tumorvæv på 1.185 ng/g væv. Det svarer til et samlet gennemsnit på 63 % (spændvidde: 5-161 %) af peak-plasmakoncentrationerne i *steady-state*. De primære, aktive metabolitter blev observeret i tumor i en gennemsnitlig koncentration på 160 ng/g væv, hvad der svarer til et samlet gennemsnit på 113 % (spændvidde: 88-130 %) af peak-plasmakoncentrationerne i *steady-state*. Plasmaproteinbindingen er ca. 95 %. Erlotinib bindes til serumalbumin og alfa-1 glykoproteinsyre (AAG).

Biotransformation

Erlotinib metaboliseres i leveren af de hepatiske, humane cytokromer, primært af CYP3A4 og i mindre udstrækning af CYP1A2. Ekstrahepatisk metabolisering af CYP3A4 i tarmen, af CYP1A1 i lungerne og af 1B1 i tumorvæv bidrager potentielt til den metaboliske clearance af erlotinib.

Der er identificeret tre hovedmetaboliske udskillelsesveje: 1) O-demetylering af en eller begge sidekæder, efterfulgt af oxidering til carboxylsyre; 2) oxidering af acetylengruppen efterfulgt af hydrolyse til arylcarboxylsyre; og 3) aromatisk hydroxylering af phenyl-acetylengruppen. I non-kliniske *in vitro*-assays og i *in vivo*-tumormodeller har erlotinibs primære metabolitter OSI-420 og OSI-413, som dannes ved O-demetylering af sidekæderne, samme virkning som erlotinib. Plasmakoncentrationerne af metabolitterne er < 10 % af erlotinibs plasmakoncentrationer, og har samme farmakokinetik som erlotinib.

Elimination

Erlotinib udskilles hovedsageligt som metabolitter via fæces (> 90 %), og kun en mindre del (ca. 9 %) af en oral dosis udskilles renalt. Mindre end 2 % af den oralt administrerede dosis udskilles som moderstoffet. En populationsfarmakokinetisk analyse hos 591 patienter, som fik erlotinib som enkeltstof, viste en gennemsnitlig tilsyneladende clearance på 4,47 l/time med en median halveringstid på 36,2 timer. Det forventes derfor, at plasmakoncentrationen i *steady-state* opnås efter ca. 7‑8 dage.

Farmakokinetik hos specielle populationer

På basis af populationsfarmakokinetiske analyser var der ingen klinisk, signifikant sammenhæng mellem den forventede tilsyneladende clearance og patienternes alder, legemsvægt, køn og etnisk herkomst. Patientfaktorer, som korrelerede med erlotinibs farmakokinetik, var total serumbilirubin, AAG og rygning. Forhøjede serumkoncentrationer af total bilirubin og AAG-koncentrationer var ledsaget af en reduceret erlotinib-clearance. Den kliniske relevans af disse forskelle er uklar. Rygere havde dog en øget clearance-hastighed. Dette blev bekræftet i et farmakokinetisk studie hos ikke-rygere og hos cigaretrygende raske studiepersoner, der fik en enkelt oral erlotinib-dosis på 150 mg. Det geometriske middeltal af Cmax var 1.056 ng/ml hos ikke-rygerne og 689 ng/ml hos rygerne med en middelratio for rygerne i forhold til ikke-rygerne på 65,2 % (95 % konfidensinterval: 44,3 til 95,9; p=0,031). Det geometriske middeltal for AUC0-inf var 18.726 ng•t/ml hos ikke-rygerne og 6.718 ng•t/ml hos rygerne med en middelratio på 35,9 % (95 % konfidensinterval: 23,7 til 54,3; p <0,0001). Det geometriske middeltal for C24t var 288 ng/ml hos ikke-rygerne og 34,8 ng/ml hos rygerne med en middelratio på 12,1 % (95 % konfidensinterval: 4,82 til 30,2; p=0,0001).

I det pivotale fase III-NSCLC-studie opnåede rygere en erlotinibplasmakoncentration ved *steady-state* på 0,65 µg/ml (n=16), hvilket var ca. 2 gange mindre end koncentrationen, som blev opnået hos tidligere rygere eller hos patienter, der aldrig havde røget (1,28 µg/ml, n=108). Denne virkning var ledsaget af en 24 % stigning i erlotinibs tilsyneladende plasmaclearance. I et fase I-dosiseskaleringsstudie hos NSCLC-patienter, som var rygere, indikerede en farmakokinetisk analyse ved *steady-state* en dosis-proportional stigning i erlotinibeksponeringen, når erlotinib-dosis blev øget fra 150 mg til den maksimale toleransdosis på 300 mg. I dette studie var *steady-state*-plasmakoncentrationen ved en dosis på 300 mg hos rygere 1,22 µg/ml (n=17). Se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1.

På grundlag af resultaterne af disse farmakokinetiske studier skal rygere rådes til at stoppe med at ryge, mens de tager erlotinib, da plasmakoncentrationerne ellers kan nedsættes.

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser synes tilstedeværelsen af et opioid at øge eksponeringen med ca. 11 %.

Der blev lavet en anden populationsfarmakokinetisk analyse, hvori der indgik erlotinibdata fra 204 patienter med pancreascancer, som fik erlotinib plus gemcitabin. Analysen viste, at de kovarianter, som påvirkede clearance af erlotinib hos patienter fra pancreasstudiet var meget lig med dem, som blev set i den tidligere enkeltstof-farmakokinetiske analyse. Der blev ikke fundet nye kovariante virkninger. Samtidig administration af gemcitabin havde ingen virkning på erlotinibs clearance fra plasma.

*Nedsat nyrefunktion*

Erlotinib og dets metabolitter udskilles i mindre udstrækning gennem nyrerne, da mindre end 9 % af en enkeltdosis udskilles i urinen. I populationsfarmakokinetiske analyser blev der ikke observeret sammenhæng mellem erlotinib-clearance og creatinin-clearance, men der er ingen data tilgængelige hos patienter med creatinin-clearance < 15 ml/min.

*Nedsat leverfunktion*

Erlotinib nedbrydes primært i leveren. Hos patienter med solide tumorer og med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriske middeltal for erlotinib-AUC0-t og Cmax på henholdsvis 27.000 ng•t/ml og 805 ng/ml. Hos patienter med sufficient leverfunktion, herunder patienter med primær leverkræft eller levermetastaser, var de sammenlignelige værdier 29.300 ng•t/ml og 1.090 ng/ml. Selvom Cmax var statistisk signifikant lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, anses forskellen ikke for at være klinisk relevant. Der foreligger ingen data om indvirkningen af alvorlig nedsat leverfunktion på erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetiske analyser ledsagedes øgede serumkoncentrationer af total bilirubin af en langsommere hastighed af erlotinib-clearance.

*Ældre*

Der foreligger ingen specifikke studier hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen specifikke studier hos pædiatriske patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Virkninger af kronisk behandling, som observeredes hos mindst en dyreart eller i et studie, omfattede virkninger på cornea (atrofi, ulceration), hud (follikulær degeneration og inflammation, rødme og alopeci), ovarier (atrofi), lever (levernekrose), nyre (renal papillær nekrose og tubulær dilatation), mave-tarm-kanalen (forsinket gastrisk tømning og diarré). De røde blodlegemeparametre var nedsatte og antallet af hvide blodlegemer, primært neutrofile, var forøget. Der var behandlingsrelaterede stigninger af ALAT, ASAT og bilirubin. Disse fund blev observeret ved eksponeringer, som lå betydeligt under klinisk relevante eksponeringer.

På baggrund af virkningsmekanismen har erlotinib potentialet til at være teratogent. Data fra reproduktionstoksikologiske tests i rotter og kaniner i doser i nærheden af maksimum tolererbar dosis og/eller maternale toksiske doser viste reproduktionstoksiske (embryotoksicitet hos rotte, embryoresorption og føtotoksicitet hos kaniner) og udviklingstoksiske (nedsat vækst af unger og nedsat overlevelse hos rotter) virkninger, men ingen teratogenicitet og ingen påvirkning af fertiliteten. Disse fund observeredes ved klinisk relevante eksponeringer.

Erlotinib blev testet negativ i konventionelle genotoksicitetsstudier. 2-årige karcinogenenicitetsstudier med erlotinib udført på rotter og mus var negative op til eksponeringer, som overstiger den humane terapeutiske eksponering (op til 2 gange og 10 gange højere baseret på henholdsvis Cmax og/eller AUC).

Der blev observeret en let fototoksisk hudreaktion hos rotter efter UV-bestråling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Natriumlaurilsulfat

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Calciumsilicat (E552)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Rød jernoxid (E172) - kun for 100 mg

Gul jernoxid (E172) - kun for 25 mg og 100 mg

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister (OPA/Alu/PVC//papir/Alu)

Pakningsstørrelser: 30 og 60 stk., i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 62284

100 mg: 62285

150 mg: 62286

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. november 2024