

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erlotinib Medical Valley 25 mg filmdragerade tabletter
Erlotinib Medical Valley 100 mg filmdragerade tabletter
Erlotinib Medical Valley 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Erlotinib Medical Valley 25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller erlotinibhydroklorid motsvarande 25 mg erlotinib.

Erlotinib Medical Valley 100 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller erlotinibhydroklorid motsvarande 100 mg erlotinib.

Erlotinib Medical Valley 150 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller erlotinibhydroklorid motsvarande 150 mg erlotinib.

Erlotinib Medical Valley 25 mg filmdragerade tabletter

Hjälpämnen med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 18 mg laktosmonohydrat som motsvarar 17mg laktos.

Erlotinib Medical Valley 100 mg filmdragerade tabletter

Hjälpämnen med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 71 mg laktosmonohydrat som motsvarar 68 mg laktos.

Erlotinib Medical Valley 150 mg filmdragerade tabletter

Hjälpämnen med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 107 mg laktosmonohydrat som motsvarar 102 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Erlotinib Medical Valley 25 mg filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på cirka 5,7 mm, märkta med ett "H" på ena sidan och "28" på andra sidan.

Erlotinib Medical Valley 100 mg filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på cirka 8,8 mm, märkta med ett "H" på ena sidan och "21" på andra sidan.

Erlotinib Medical Valley 150 mg filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter med en diameter på cirka 10,5 mm, märkta med ett "H" på ena sidan och "22" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icke-småcellig lungcancer (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)

Erlotinib Medical Valley är indicerat som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-aktiverande mutationer.

Erlotinib Medical Valley är också indicerat för underhållsbehandling hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med EGFR-aktiverande mutationer och stabil sjukdom efter första linjens kemoterapi.

Erlotinib Medical Valley är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. Hos patienter med tumörer utan EGFR-aktiverande mutationer är Erlotinib Medical Valley indicerat när andra behandlingsalternativ inte anses lämpliga.

När Erlotinib Medical Valley förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad.

Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-IHC-negativa tumörer (se avsnitt 5.1).

Pankreascancer

Erlotinib Medical Valley i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer.

När Erlotinib Medical Valley förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Ingen överlevnadsfördel kunde visas för patienter med lokalt avancerad sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Erlotinib Medical Valley ska genomföras under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Patienter med icke-småcellig lungcancer

Test för EGFR-mutation bör genomföras i enlighet med de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Den rekommenderade dagliga dosen av Erlotinib Medical Valley är 150 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag.

Patienter med pankreascancer

Den rekommenderade dagliga dosen av Erlotinib Medical Valley är 100 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag, i kombination med gemcitabin (se gemcitabins produktresumé för indikationen pankreascancer).

Hos patienter som inte utvecklar hudutslag (rash) inom de första 4-8 veckornas behandling ska fortsatt behandling med Erlotinib Medical Valley utvärderas på nytt (se avsnitt 5.1).

Om dosjustering krävs ska dosen minskas stegvis med 50 mg i taget (se avsnitt 4.4).

Erlotinib Medical Valley finns tillgängligt i styrkorna 25 mg, 100 mg och 150 mg.

Samtidig användning av substrat och modulatorer för CYP3A4 kan kräva dosjustering (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Erlotinib elimineras genom levermetabolism och utsöndring via gallan. Även om exponering av erlotinib var likadan hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) jämfört med patienter med adekvat leverfunktion, ska försiktighet iakttas när Erlotinib Medical Valley administreras till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosreduktion eller avbrytande av behandling med Erlotinib Medical Valley ska övervägas om allvarliga biverkningar förekommer. Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (ASAT/SGOT och ALAT/SGPT >5 x ULN. Användning av Erlotinib Medical Valley hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt av erlotinib har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatininkoncentration >1,5 gånger den övre normalgränsen). Baserat på farmakokinetiska data tycks inte dosjusteringar vara nödvändiga för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se

avsnitt 5.2). Användning av Erlotinib Medical Valley hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för erlotinib i de godkända indikationerna har inte fastställts för patienter under 18 år. Användning av Erlotinib Medical Valley hos barn rekommenderas inte.

Rökare

Cigarettökning har visats minska exponeringen av erlotinib med 50-60 %. Den maximala tolererade dosen av Erlotinib Medical Valley var 300 mg hos patienter med icke-småcellig lungcancer som rökte cigaretter. 300 mg-dosen visade ingen förbättrad effekt i andra linjens behandling efter svikt på kemoterapi jämfört med den rekommenderade dosen på 150 mg, hos patienter som fortsätter att röka cigaretter. Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib. Nuvarande rökare ska rådas att sluta röka (se avsnitt 4.4, 4.5, 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot erlotinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Bedömning av EGFR-mutationsstatus

När användning av Erlotinib Medical Valley som första linjens behandling eller underhållsbehandling övervägs för lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC är det viktigt att EGFR-mutationsstatus hos patienten bestäms.

Ett validerat, robust, tillförlitligt och känsligt test med ett förspecificerat tröskelvärde för positivitet och som visats fungera för bestämning av EGFR-mutationsstatus, antingen med tumör-DNA från ett vävnadsprov eller cirkulerande fritt DNA (cfDNA) från blodprov (plasma), ska genomföras enligt lokal medicinsk praxis.

Om ett plasmabaserat cfDNA-test används och resultatet är negativt för aktiverande mutationer ska, där så är möjligt, ett vävnadstest tas på grund av risken för falskt negativa resultat från ett plasmabaserat test.

Rökare

Rökare bör rådas att sluta röka eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib hos rökare är lägre jämfört med icke-rökare. Minskningen är troligen av klinisk betydelse (se avsnitt 4.2, 4.5, 5.1 och 5.2).

Interstitiell lungsjukdom

Sällsynta fall liknande interstitiell lungsjukdom (ILS), inkluderande dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med erlotinib för icke-småcellig lungcancer, pankreascancer eller andra avancerade solida tumörer. I den pivotala studien BR.21 var förekomsten av ILS (0,8 %) densamma för både placebo- och erlotinibgruppen hos patienter med icke-småcellig lungcancer. I en metaanalys av randomiserade kontrollerade kliniska prövningar (exkluderande fas I och enarmade fas II studier på grund av avsaknad av kontrollgrupper) på icke-småcellig lungcancer var incidensen av ILS-liknande händelser 0,9% med erlotinib jämfört med 0,4% hos patienter i kontrollarmarna. I pankreascancerstudien i kombination med gemcitabin, var förekomsten av biverkningar liknande ILS 2,5 % i gruppen som fick erlotinib plus gemcitabin jämfört med 0,4 % i behandlingsgruppen med placebo plus gemcitabin. De diagnoser som rapporterades hos patienter som misstänktes ha biverkningar liknande ILS omfattade pneumonit, strålningspneumonit, överkänslighetspneumonit, interstitiell pneumoni, interstitiell lungsjukdom, obliterativ bronkiolit, lungfibros, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), alveolit och lunginfiltration. Symtom startade från ett par dagar till flera

månader efter att erlotinibbehandling inletts. Det var vanligt med komplicerande eller bidragande faktorer såsom samtidig eller tidigare kemoterapi, tidigare strålning, etablerad parenkymal lungsjukdom, metastaserad lungsjukdom eller lunginfektioner. En högre förekomst av ILS (cirka 5 % med en dödlighet på 1,5 %) ses hos patienter i studier genomförda i Japan.

Hos patienter som plötsligt utvecklar nya och/eller progressiva och oförklarliga lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Erlotinib Medical Valley avbrytas under diagnostisk utredning. Patienter som samtidigt behandlas med erlotinib och gemcitabin ska noggrant kontrolleras avseende utveckling av biverkningar liknande ILS. Om ILS diagnosticeras, ska Erlotinib Medical Valley sättas ut och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Diarré, dehydrering, elektrolytrubbningar och njursvikt

Diarré (inklusive mycket sällsynta fall med dödlig utgång) har uppträtt hos ca 50 % av patienter som behandlats med erlotinib, och måttlig eller svår diarré ska behandlas med t ex loperamid. I vissa fall kan en dosreduktion vara nödvändig. I de kliniska studierna minskades doserna stegvis med 50 mg i taget. Dosreduktioner med 25 mg i taget har inte studerats. Vid svår eller långvarig diarré, illamående, anorexi eller kräkningar förknippade med dehydrering ska behandling med Erlotinib Medical Valley avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas för att behandla dehydreringen (se avsnitt 4.8). Sällsynta fall av hypokalemi och njursvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats. Vissa fall var sekundära effekter av svår dehydrering pga diarré, kräkningar och/eller anorexi, medan andra komplicerades av samtidig kemoterapibehandling. För svåra eller ihållande fall av diarré, eller för tillstånd som leder till dehydrering, framförallt hos grupper av patienter med försvårande riskfaktorer (särskilt samtidig kemoterapi eller andra behandlingar, symtom eller sjukdomar eller andra predisponerande omständigheter inklusive hög ålder), bör behandling med Erlotinib Medical Valley tillfälligt avbrytas och erforderliga åtgärder vidtas för att intensivt rehydrera patienterna intravenöst. Dessutom bör njurfunktion och serumelektrolyter, inklusive kalium, kontrolleras hos patienter med risk för dehydrering.

Hepatotoxicitet

Allvarliga fall av läkemedelsinducerad leverskada (DILI) inklusive hepatit, akut hepatit och leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats under behandling med erlotinib. Riskfaktorer kan inkludera leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel. Periodisk uppföljning av leverfunktionen rekommenderas under behandling med Erlotinib Medical Valley. Frekvensen för kontroll av leverfunktionen bör ökas hos patienter som redan har nedsatt leverfunktion eller biliär obstruktion. Snabb klinisk utvärdering och kontroll av leverfunktionsprover bör göras hos patienter som rapporterar symtom som kan tyda på leverskada. Behandling med Erlotinib Medical Valley ska avbrytas vid allvarliga förändringar av leverfunktionen (se avsnitt 4.8). Användning av Erlotinib Medical Valley hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Gastrointestinal perforation

Patienter som behandlas med Erlotinib Medical Valley har en ökad risk att utveckla gastrointestinal perforation, vilket observerades som mindre vanligt förekommande (inklusive vissa fall med dödlig utgång). Patienter som samtidigt behandlas med angiogeneshämmare, kortikosteroider, NSAIDs och/eller taxanbaserad kemoterapi eller som tidigare har haft peptiskt ulcus eller divertikulär sjukdom har en ökad risk. Erlotinib Medical Valley-behandling ska avbrytas permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.8).

Bullösa och exfoliativa hudsjukdomar

Bullösa, vesikulära och exfoliativa hudtillstånd har rapporterats, inkluderande mycket sällsynta fall liknande Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, som i vissa fall var fatala (se avsnitt 4.8). Erlotinib Medical Valley-behandling ska avbrytas tillfälligt eller avslutas om patienter utvecklar allvarliga bullösa, vesikulära eller exfoliativa tillstånd. Patienter med bullösa och exfoliativa hudsjukdomar bör testas för hudinfektion och behandlas enligt lokala behandlingsriktlinjer.

Ögonsjukdomar

Patienter som uppvisar tecken och symptom på keratit så som akut eller försämrad; ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller rött öga ska remitteras omgående till en

oftalmologispecialist. Om diagnosen ulcerös keratit bekräftas, ska behandling med Erlotinib Medical Valley avbrytas eller avslutas. Om keratit diagnosticeras ska fördelar och risker med fortsatt behandling noga övervägas. Erlotinib Medical Valley ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare keratit, ulcerativ keratit eller svårt torra ögon. Kontaktlinsanvändning är också en riskfaktor för keratit och ulceration. Mycket sällsynta fall av sår på, eller perforation av hornhinnan har rapporterats vid användning av erlotinib (se avsnitt 4.8).

Interaktioner med andra läkemedel

Potenta inducerare av CYP3A4 kan minska effekten av erlotinib medan potenta hämmare av CYP3A4 kan leda till ökad toxicitet. Samtidig behandling med dessa typer av läkemedel ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Andra former av interaktioner

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i övre delen av magtarmkanalen, såsom protonpumpshämmare, H₂-antagonister och antacida, kan ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Erlotinib Medical Valley vid samtidig administrering med sådana läkemedel. Kombination av erlotinib med protonpumpshämmare ska undvikas. Effekterna av samtidig administrering av erlotinib med H₂-antagonister och antacida är okända; dock är en minskad biotillgänglighet trolig. Samtidig administrering av sådana kombinationer ska därför undvikas (se avsnitt 4.5). Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Erlotinib Medical Valley ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Erlotinib Medical Valley.

Hjälpämnen med känd effekt

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos, ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (mindre än 23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Erlotinib och andra CYP-substrat

Erlotinib är en potent hämmare av CYP1A1, och en måttlig hämmare av CYP3A4 och CYP2C8, samt en stark hämmare av glukuronidering med UGT1A1 *in vitro*.

Den fysiologiska betydelsen av den starka CYP1A1-hämningen är inte känd då CYP1A1 uttrycks i mycket begränsad omfattning i human vävnad.

När erlotinib gavs tillsammans med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP1A2, ökade erlotinibs exponering [AUC] signifikant med 39%, medan det inte var någon statistiskt signifikant förändring av C_{max}. På liknande sätt ökade exponeringen (AUC) för den aktiva metaboliten med 60 % och C_{max} med 48 %. Den kliniska betydelsen av denna ökning har inte fastställts. Försiktighet bör iaktas när ciprofloxacin eller potenta CYP1A2 hämmare (t ex fluvoxamin) kombineras med erlotinib. Om biverkningar som förknippas med erlotinib observeras kan erlotinibdosen reduceras.

Tidigare behandling eller samtidig behandling med erlotinib förändrade inte clearance av de prototypa CYP3A4-substraten midazolam och erytromycin, men verkade minska den orala biotillgängligheten av midazolam med upp till 24 %. En annan klinisk studie visade att erlotinib inte påverkade farmakokinetiken av CYP3A4/2C8-substratet paklitaxel vid samtidig administrering. Betydelsefulla interaktioner med avseende på clearance av andra CYP3A4-substrat är därför inte troliga.

Hämning av glukuronidering kan orsaka interaktioner med läkemedel som är substrat till UGT1A1 och som enbart elimineras på detta sätt. Patienter med låga nivåer av UGT1A1 eller som har genetiska rubbningar av glukuronideringen (t ex Gilberts sjukdom) kan uppvisa ökade serumkoncentrationer av bilirubin och måste behandlas med försiktighet.

Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolisering av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och CYP1B1 i tumörvävnad kan också potentiellt bidra till den metaboliska eliminationen av erlotinib. Interaktioner kan uppträda med aktiva substanser som metaboliseras av, eller som är hämmare eller inducerare av, dessa enzymer.

Potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten minskar metabolismen av erlotinib och ökar erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av erlotinib och ketokonazol (200 mg peroralt två gånger dagligen i 5 dagar), en potent CYP3A4-hämmare, i en ökning av erlotinibs exponering (86 % av AUC och 69 % av C_{max}). Försiktighet ska därför iaktas när erlotinib kombineras med en potent CYP3A4-hämmare, t ex antimykotika av azoltyp (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteashämmare, erytromycin eller klaritromycin. Om nödvändigt bör erlotinibdosen reduceras, framförallt om besvärande biverkningar observeras.

Potenta inducerare av CYP3A4-aktiviteten ökar metabolismen av erlotinib och minskar signifikant erlotinibs plasmakoncentrationer. I en klinisk studie medförde samtidig administrering av erlotinib och rifampicin (600 mg peroralt fyra gånger dagligen i 7 dagar), en potent inducerare av CYP3A4, en minskning av medianvärdet för erlotinibs AUC med 69 %. Samtidig administrering av rifampicin med Erlotinib i en singeldos om 450 mg resulterade i en medelxponering av erlotinib (AUC) på 57,5% av den som fås efter en oral singeldos om 150 mg erlotinib utan rifampicin. Samtidig behandling av Erlotinib Medical Valley med inducerare av CYP3A4 bör därför undvikas. För patienter som behöver samtidig behandling med Erlotinib Medical Valley och en potent inducerare av CYP3A4, såsom rifampicin, bör en dosökning till 300 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning (som inkluderar njur- och leverfunktion samt serumelektrolyter). Om denna dosering tolereras väl under mer än 2 veckor kan en ytterligare dosökning till 450 mg övervägas under noggrann säkerhetsövervakning. Minskad exponering kan också uppträda med andra inducerare t ex fenytoin, karbamazepin, barbiturater eller johannesört (*hypericum perforatum*). Försiktighet ska iaktas när dessa aktiva substanser kombineras med erlotinib. Om möjligt ska alternativa behandlingar som saknar potent CYP3A4-inducerande aktivitet övervägas.

Erlotinib och kumarinderiverade antikoagulantia

Interaktion med kumarinderiverade antikoagulantia, inklusive warfarin, som leder till ökad internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) och blödningshändelser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får Erlotinib. Patienter som behandlas med kumarinderiverade antikoagulantia ska regelbundet kontrolleras avseende några förändringar i protrombintid eller INR.

Erlotinib och statiner

Kombinationen av Erlotinib Medical Valley och en statin kan öka risken för statin-inducerad myopati, inklusive rabdomyolys, vilket observerats i sällsynta fall.

Erlotinib och rökare

Resultat från en farmakokinetisk interaktionsstudie indikerade en signifikant 2,8-, 1,5- respektive 9-faldig minskning av AUC_{inf} , C_{max} respektive plasmakoncentration 24 timmar efter administrering av erlotinib till rökare jämfört med icke-rökare (se avsnitt 5.2). Patienter som fortfarande röker ska därför uppmanas att sluta röka så tidigt som möjligt innan behandling med Erlotinib Medical Valley inleds eftersom plasmakoncentrationer av erlotinib annars blir lägre. Baserat på data från CURRENTS-studien sågs inga bevis på någon fördel med en högre erlotinibdos på 300 mg när det jämfördes med den rekommenderade dosen på 150 mg hos aktiva rökare. Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

Erlotinib och P-glykoproteinhämmare

Erlotinib är ett substrat för P-glykoprotein, som är en transportör av aktiv substans. Samtidig administrering av hämmare av P-glykoprotein, t ex ciklosporin och verapamil, kan leda till förändrad distribution och/eller förändrad elimination av erlotinib. Effekterna av denna interaktion på t ex CNS-toxicitet har inte fastställts. Försiktighet bör iaktas i sådana situationer.

Erlotinib och läkemedel som förändrar pH

Erlotinib karakteriseras av en minskad löslighet vid pH över 5. Läkemedel som förändrar pH i den övre delen av magtarmkanalen kan därför ändra erlotinibs löslighet och därmed dess biotillgänglighet. Vid samtidig administrering av erlotinib med omeprazol, en protonpumpshämmare, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 46 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 61 %. T_{max} eller halveringstid förändrades inte. Samtidig administrering av erlotinib med 300 mg ranitidin, en H₂-receptorantagonist, minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 54 %. Det är inte troligt att denna minskade exponering kan kompenseras genom att öka dosen av Erlotinib vid samtidig administrering med sådana läkemedel. När erlotinib doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin 2 gånger dagligen minskade däremot erlotinibs exponering [AUC] endast med 15 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] endast med 17 %. Effekten av antacida på erlotinibs absorption har inte studerats, men absorptionen kan försämrats och därmed ge lägre plasmanivåer. Sammanfattningsvis ska kombination av erlotinib med protonpumpshämmare undvikas. Om användning av antacida bedöms vara nödvändig under behandling med Erlotinib Medical Valley ska dessa intas minst 4 timmar före eller 2 timmar efter den dagliga dosen av Erlotinib Medical Valley. Om användning av ranitidin övervägs ska det användas på ett separat sätt, dvs Erlotinib Medical Valley måste tas minst 2 timmar innan eller 10 timmar efter ranitidin.

Erlotinib och gemcitabin

I en fas Ib-studie hade gemcitabin inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik och erlotinib hade heller inga signifikanta effekter på gemcitabins farmakokinetik.

Erlotinib och karboplatin/paklitaxel

Erlotinib ökar koncentrationerna av platina. I en klinisk studie ledde samtidig användning av erlotinib med karboplatin och paklitaxel till en ökning av totalt AUC₀₋₄₈ för platina med 10,6 %. Även om ökningen var statistiskt signifikant bedöms inte storleken av denna skillnad som kliniskt betydelsefull. I klinisk praxis kan det finnas andra medverkande faktorer, såsom nedsatt njurfunktion, som kan leda till ökad exponering av karboplatin. Karboplatin och paklitaxel hade inga signifikanta effekter på erlotinibs farmakokinetik.

Erlotinib och capecitabin

Capecitabin kan öka koncentrationerna av erlotinib. När erlotinib gavs i kombination med capecitabin erhöles en statistiskt signifikant ökning av erlotinibs AUC och en marginell ökning av C_{max} jämfört med värden som observerades i en annan studie där erlotinib gavs ensamt. Erlotinib hade inga signifikanta effekter på farmakokinetiken av capecitabin.

Erlotinib och proteasomhämmare

På grund av verkningsmekanismen kan proteasomhämmare inklusive bortezomib förväntas påverka effekten av EGFR-hämmare inklusive erlotinib. En sådan påverkan stöds av begränsade kliniska data och prekliniska studier som visar nedbrytning av EGFR genom proteasomen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av erlotinib i gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några tecken på teratogenicitet eller onormalt födande. Däremot kan negativa effekter avseende graviditet inte uteslutas då studier på råttor och kanin har visat en ökad embryonal/fetal dödlighet, (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida när de behandlas med Erlotinib Medical Valley. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas under behandling och under minst 2 veckor efter avslutad behandling. Behandling av gravida kvinnor ska endast fortsätta om den potentiella nyttan för modern överväger risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om erlotinib utsöndras i bröstmjolk. Inga studier har genomförts för att bedöma

Erlotinib Medical Valleys inverkan på mjölkproduktionen eller om det utsöndras i bröstmjolk. Eftersom den potentiella risken för skada på det ammande barnet är okänd ska mödrar rådas att undvika amning under behandling med Erlotinib Medical Valley och i minst 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat några tecken på försämrad fertilitet. Däremot kan negativa effekter avseende fertilitet inte uteslutas då djurstudier har visat effekter på reproduktionsparametrar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Erlotinib är dock inte förknippad med påverkan på den mentala förmågan.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsutvärderingen av Erlotinib Medical Valley baseras på data från fler än 1500 patienter som behandlades med minst en 150 mg-dos av Erlotinib Medical Valley i monoterapi samt fler än 300 patienter som fick Erlotinib Medical Valley 100 mg eller 150 mg i kombination med gemcitabin.

Icke-småcellig lungcancer (erlotinib administrerat som monoterapi)

Första linjens behandling av patienter med EGFR-mutationer

I en öppen, randomiserad fas III studie, ML20650, genomförd på 154 patienter utvärderades säkerheten av erlotinib vid första linjens behandling av NSCLC-patienter med EGFR-aktiverande mutationer hos 75 patienter.

De vanligaste biverkningarna som sågs hos patienter som behandlats med Erlotinib Medical Valley i studie ML20650 var hudutslag och diarré, de flesta var grad 1-2 i allvarlighetsgrad och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Fullständig information om gradering och incidens av hudutslag och diarré i alla kliniska studier finns i avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan.

Underhållsbehandling

I två andra dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade fas III-studier, BO18192 (SATURN) och BO25460 (IUNO), gavs Erlotinib Medical Valley som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi. I dessa studier ingick totalt 1532 patienter med avancerad, recidiverande eller metastaserande NSCLC efter första linjens platinabaserad standard-kemoterapi.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som behandlades med Erlotinib Medical Valley i studierna BO18192 och BO25460 var hudutslag och diarré.

Andra och senare linjens behandling

I en randomiserad dubbelblind studie (BR.21; erlotinib gavs som andra linjens behandling), var hudutslag och diarré de vanligaste rapporterade biverkningarna. De flesta var av svårighetsgrad 1-2 och hanterbara utan medicinsk åtgärd. Mediantiden till att hudutslag uppträdde var 8 dagar, och mediantiden till att diarré uppträdde var 12 dagar.

Pankreascancer (Erlotinib Medical Valley administrerad tillsammans med gemcitabin)

De vanligaste rapporterade biverkningarna i den pivotala studien PA.3 med pankreascancerpatienter som fick Erlotinib Medical Valley 100 mg plus gemcitabin var trötthet, hudutslag och diarré. Mediantiden till att hudutslag och diarré uppträdde var 10 dagar respektive 15 dagar.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Incidensen av biverkningar som rapporterats från kliniska prövningar och efter godkännandet för

försäljning, med Erlotinib Medical Valley ensamt eller i kombination med kemoterapi sammanfattas i tabell 1. Biverkningar är listade enligt MedDRA organsystem. Motsvarade frekvenskategorier för varje biverkning är baserad på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning per frekvenskategori:

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	infektion*
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	anorexi, viktnedgång
Psykiatriska tillstånd	
Mycket vanliga	depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	neuropati, huvudvärk
Ögon	
Mycket vanliga	keratokonjunktivit sicca
Vanliga	keratit, konjunktivit
Mindre vanliga	förändringar av ögonfransar*
Mycket sällsynta	perforation på hornhinnan, sår på hornhinnan, uveit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dyspné, hosta
Vanliga	epistaxis
Mindre vanliga	interstitiell lungsjukdom*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré*, illamående, kräkning, stomatit, buksmärta, dyspepsi, flatulens
Vanliga	gastrointestinal blödning*
Mindre vanliga	gastrointestinala perforationer*
Sällsynta	pneumatos intestinalis
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga	onormalt leverfunktionstest*
Sällsynta	leversvikt*, hepatit
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	akut hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	hudutslag*, klåda
Vanliga	alopeci, torr hud, paronyki, follikulit, akne/akneiform dermatit, hudfissurer
Mindre vanliga	hirsutism, förändringar av ögonbryn, sköra och lösa naglar, milda hudreaktioner såsom hyperpigmentering
Sällsynta	hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)
Mycket sällsynta	Stevens-Johnson syndrom/toxisk epidermal nekrolys*
Njurar och urinvägar	
Vanliga	njurinsufficiens
Mindre vanliga	nefrit, proteinuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, feber, frossbrytning

*För ytterligare detaljer, se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudutslag

Hudutslag inkluderar akneiform dermatit. I allmänhet uppträder hudutslagen som milda till måttliga

erytematösa och papulopustulära utslag vilka kan uppkomma eller förvärras på solexponerade områden. Patienter som exponeras för sol bör rådas att använda skyddande kläder och/eller solskyddsmedel (t.ex. mineralinnehållande).

Diarré

Diarré kan leda till dehydrering, hypokalemi och njursvikt. Det inkluderar dödsfall (se avsnitt 4.4).

Tabell 2: Sammanfattning av incidens och grader av hudutslag och diarré som observerats i respektive klinisk studie

Studie	Indikation	Hudutslag (%)					Diarré (%)				
		Grad			Vidtagen åtgärd		Grad			Vidtagen åtgärd	
		Alla	3	4	Avslut ¹	Mod ²	Alla	3	4	Avslut ¹	Mod ²
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	Pankreas-cancer	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Avslutad behandling

2 Modifierad dos

Infektion

Detta kan vara svåra infektioner med eller utan neutropeni, inkluderande pneumoni, sepsis och cellulit.

Förändringar av ögonfransar

Förändringar inkluderar inåtväxande ögonfransar, ökad tillväxt och förtjockning av ögonfransarna.

Interstitiell lungsjukdom (ILS)

ILS inkluderar dödsfall hos patienter som får Erlotinib Medical Valley för behandling av icke-småcellig lungcancer eller andra avancerade solida tumörer (se avsnitt 4.4). En högre incidens har observerats hos patienter i Japan (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinal (GI) blödning

GI blödning inkluderar dödsfall (se avsnitt 4.4). I kliniska studier har vissa fall förknippats med samtidig användning av warfarin och i vissa fall med samtidig användning av NSAID (se avsnitt 4.5). Gastrointestinala perforationer inkluderar även dödsfall (se avsnitt 4.4).

Onormalt leverfunktionstest

Onormalt leverfunktionstest inkluderar förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT), aspartaminotransferas (ASAT) och bilirubin. Fallen var övervägande milda till måttliga i svårighetsgrad, övergående till sin natur eller förknippade med levermetastaser.

Leversvikt

Inkluderar dödsfall. Riskfaktorer kan inkludera leversjukdom i anamnesen eller samtidig behandling med levertoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

Stevens-Johnson syndrom/toxisk epidermal nekrolys

Inkluderar dödsfall (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

4.9 Överdoser

Symtom

Enstaka orala doser av Erlotinib upp till 1000 mg erlotinib hos friska försökspersoner, och upp till 1600 mg hos cancerpatienter, har tolererats. Upprepad dosering två gånger dagligen med 200 mg hos friska försökspersoner tolererades dåligt efter bara några få dagars dosering. Baserat på data från dessa studier, kan allvarliga biverkningar såsom diarré, hudutslag och möjligen ökad aktivitet av levertransaminaser uppträda vid doser över den rekommenderade dosen.

Behandling

Vid misstänkt överdosering ska behandling med Erlotinib Medical Valley avbrytas och symtomatisk behandling påbörjas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EB02

Verkningsmekanism

Erlotinib är en epidermal tillväxtfaktorreceptor/human epidermal tillväxtfaktorreceptor typ 1 (EGFR är även känt som HER1) tyrosinkinashämmare. Erlotinib är en potent hämmare av den intracellulära fosforyleringen av EGFR. EGFR uttrycks på cellytan av normala celler och cancerceller. I prekliniska modeller resulterar hämning av EGFR fosfotyrosin i cellstas och/eller celldöd.

EGFR-mutationer kan leda till att signalsystemvägar för anti-apoptos och proliferation aktiveras konstitutivt. Erlotinibs kraftfulla effekt som blockerare av EGFR-medierad signalering hos dessa EGFR-mutationspositiva tumörer beror på den starka bindningen av erlotinib till ATP-bindningsstället på den muterade kinasdomänen av EGFR. På grund av att nedströmssignaleringen blockeras, stoppas proliferation i cellerna och celldöd induceras genom cellens inneboende apoptosväg. Tumörregression har observerats i musmodeller vid förstärkt uttryck av dessa EGFR-aktiverande mutationer.

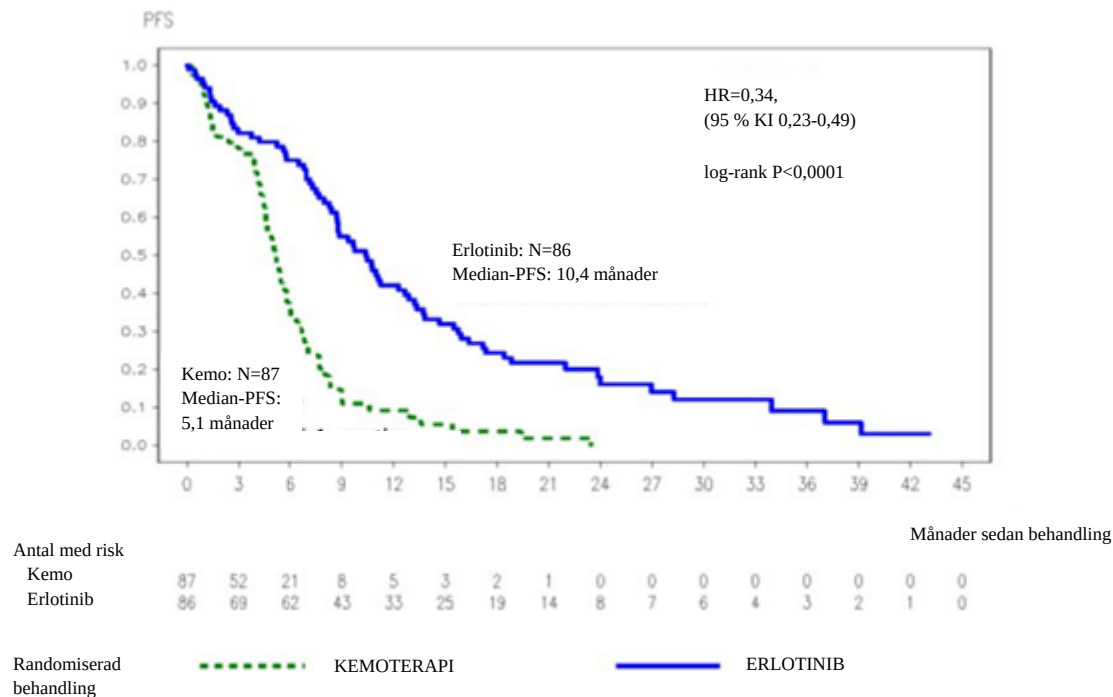
Klinisk effekt

- Första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) för patienter med EGFRaktiverande mutationer (Erlotinib administrerat som monoterapi)

Effekten av erlotinib vid första linjens behandling av patienter med EGFR-aktiverande mutationer vid icke-småcellig lungcancer visades i en randomiserad öppen fas III studie (ML20650, EURTAC). Denna studie genomfördes på kaukasiska patienter med metastaserande eller lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer (stadium IIIB och IV) som inte tidigare fått kemoterapi eller någon annan systemisk antitumörbehandling för sin avancerade sjukdom och som visade mutationer i tyrosinkinasdomänen av EGFR (exon 19 deletion eller exon 21 mutation). Patienterna randomiserades 1:1 att få Erlotinib 150 mg eller platinabaserad kombinationskemoterapi.

Den primära effektvariabeln var prövarbedömd PFS. Effekresultaten sammanfattas i tabell 3.

Figur 1: Kaplan-Meier kurva för prövarbedömd PFS i studie ML20650 (EURTAC) (sista datum för datainsamling april 2012)



Tabell 3: Effektnesultat för erlotinib jämfört med kemoterapi i studie ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Kemo- terapi	Risikkvot (95 % KI)	p-värde
Förhands- planerad interimsanalys (35% mognad av överlevnads- data) (n = 153) Sista datum för datainsamling: aug 2010		n=77	n=76		
	Primär effektvariabel: Progressionsfri överlevnad (PFS, median i månader)* Prövarbedömd**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Oberoende bedömning**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Bästa totala responsfrekvens (CR/PR)	54,5 %	10,5 %		p<0,0001
Explorativ analys (40% mognad av överlevnads- data) (n=173) Sista datum för datainsamling: jan 2011	Total överlevnad (OS) (månader)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
		n=86	n=87		
	(PFS, median i månader), Prövarbedömd	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Bästa totala respons- frekvens (CR/PR)	58,1 %	14,9 %		p<0,0001
Uppdaterad	OS (månader)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
		n=86	n=87		

analys (62% mögnad av överlevnads- data) (n=173) Sista datum för datainsamling: april 2012	PFS (median i månader)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Överlevnad*** (månader)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=komplett respons; PR=partiell respons

* En 58% riskreduktion av sjukdomsprogression eller död observerades

** Övergripande konkordans mellan bedömning av prövare och oberoende kommitté var 70%

*** En hög andel crossover observerades med 82% av patienterna i kemoterapigruppen som fick efterföljande behandling med en EGFR tyrosinkinashämmare och alla förutom 2 av dessa patienter fick efterföljande Erlotinib.

- Underhållsbehandling av NSCLC efter första linjens kemoterapi (erlotinib administrerat som monoterapi)

Effekt och säkerhet för erlotinib som underhållsbehandling efter första linjens kemoterapi vid NSCLC undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BO18192, SATURN). Denna studie utfördes med 889 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC som inte progredierat efter 4 cykler med platinabaserad kombinationskemoterapi. Patienterna randomiserades 1:1 för att få Erlotinib 150 mg eller placebo peroralt en gång dagligen till sjukdomsprogression. Den primära effektvariabeln inkluderade progressionsfri överlevnad hos alla patienter. Demografiska data och sjukdomskaraktäristik före behandlingsstart var välbalanserat mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter med ECOG PS>1, signifikanta co-morbiditeter i lever eller njure inkluderades inte i studien.

I denna studie visade den totala populationen en fördel för den primära effektvariabeln PFS (HR=0,71 p<0,0001) och den sekundära effektvariabeln OS (HR=0,81 p=0,0088). Den största fördelen observerades emellertid i en fördefinierad explorativ analys hos patienter med EGFR-aktiverande mutationer (n=49) som visade en betydande fördel för PFS (HR=0,10, 95% KI, 0,04 till 0,25; p<0,0001) och en HR för överlevnad på 0,83 (95% KI, 0,34 till 2,02). 67% av patienterna som fick placebo i den EGFR-mutationspositiva subgruppen erhöll en EGFR-TKI i andra eller senare linjens behandling.

Studien BO25460 (IUNO) utfördes på 643 patienter med avancerad NSCLC vars tumörer inte hade en EGFR-aktiverande mutation (exon 19 deletion eller exon 21 L858R mutation) och som inte fått sjukdomsprogression efter fyra cykler med platinabaserad kemoterapi.

Syftet med studien var att jämföra överlevnad vid första linjens underhållsbehandling med erlotinib jämfört med erlotinib administrerat vid tiden för sjukdomsprogression. Studien uppfyllde inte den primära effektvariabeln. Överlevnad med erlotinib i första linjens underhållsbehandling var inte bättre än Erlotinib som andra linjes behandling hos patienter vars tumör inte hade en EGFR-aktiverande mutation (HR=1,02, 95% KI, 0,85 till 1,22, p=0,82). Den sekundära effektvariabeln PFS visade ingen skillnad mellan Erlotinib och placebo vid underhållsbehandling (HR=0,94, 95% KI, 0,80 till 1,11; p=0,48).

Baserat på data från studien BO25460 (IUNO) rekommenderas inte erlotinib som första linjens underhållsbehandling hos patienter utan en EGFR-aktiverande mutation.

- Behandling av NSCLC efter svikt på minst en tidigare kemoterapiregim (Erlotinib administrerat som monoterapi)

Effekten och säkerheten av erlotinib som andra/tredje linjens behandling visades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (BR.21) med 731 patienter med lokalt avancerad eller

metastaserad icke-småcellig lungcancer som sviktat på minst en kemoterapibehandling. Patienterna randomiserades 2:1 till behandling med Erlotinib 150 mg eller placebo oralt en gång dagligen. Studiens effektmått inkluderade överlevnad, progressionsfri överlevnad (PFS), responsfrekvens, responsduration, tid till försämring av lungcancerrelaterade symtom (hosta, dyspné och smärta) och säkerhet. Det primära effektmåttet var överlevnad.

Demografiska karakteristika var väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Ungefär två tredjedelar av patienterna var män och ca en tredjedel hade ett värde på ECOG performance status (PS) på 2 vid inklusion i studien och 9 % hade ett ECOG PS på 3 vid inklusion. Nittiotre procent och 92 % av alla patienter i Erlotinib- respektive placebogruppen hade tidigare erhållit platinainnehållande behandling och 36 % respektive 37 % av patienterna hade tidigare erhållit taxanbehandling.

Det justerade hazard ratio (HR) för död i erlotinibgruppen jämfört med placebogruppen var 0,73 (95 % konfidensintervall [KI], 0,60 till 0,87) ($p = 0,001$). Andelen patienter som levde vid 12 månader var 31,2 % för erlotinibgruppen respektive 21,5 % för placebogruppen. Medianöverlevnaden var 6,7 månader i erlotinibgruppen (95 % KI, 5,5 till 7,8 månader) jämfört med 4,7 månader i placebogruppen (95 % KI, 4,1 till 6,3 månader).

Effekten på överlevnad undersöktes för olika patientundergrupper. Erlotinibs effekt på överlevnad var jämförbar hos patienter med ett performance status (ECOG) vid studiestart på 2-3 (HR = 0,77, 95% KI 0,6-1,0) eller 0-1 (HR = 0,73, 95 % KI 0,6-0,9), hos manliga patienter (HR = 0,76, 95 % KI 0,6-0,9) eller kvinnliga patienter (HR = 0,80, 95 % KI 0,6-1,1), hos patienter yngre än 65 år (HR = 0,75, 95 % KI 0,6-0,9) eller äldre patienter (HR = 0,79, 95 % KI 0,6-1,0), hos patienter med en tidigare behandling (HR = 0,76, 95 % KI 0,6-1,0) eller fler än en tidigare behandling (HR = 0,75, 95 % KI 0,6-1,0), hos kaukasiska patienter (HR = 0,79, 95 % KI 0,6-1,0) eller asiatiska patienter (HR = 0,61, 95 % KI 0,4-1,0), hos patienter med adenokarcinom (HR = 0,71, 95 % KI 0,6-0,9) eller skivepitelcancer (HR = 0,67, 95 % KI 0,5-0,9), men inte hos patienter med andra histologier (HR = 1,04, 95 % KI 0,7-1,5), patienter med sjukdom av stadium IV vid diagnos (HR = 0,92, 95 % KI 0,7-1,2) eller sjukdom lägre än stadium IV vid diagnos (HR = 0,65, 95 % KI 0,5-0,8). Patienter som aldrig hade rökt hade en avsevärt större fördel av erlotinib (HR för överlevnad = 0,42, 95 % KI 0,28-0,64) jämfört med nuvarande eller tidigare rökare (HR = 0,87, 95 % KI 0,71-1,05).

Hos de 45 % av patienterna vars EGFR-uttryck var känt var hazard ratio 0,68 (95 % KI 0,49-0,94) för patienter med EGFR-positiva tumörer och 0,93 (95 % KI 0,63-1,36) för patienter med EGFR-negativa tumörer (bestämt med en standardiserad immunhistokemisk metod [EGFR pharmDx] som definierade EGFR-negativitet som färgning av mindre än 10 % av tumörcellerna). Hos de återstående 55 % av patienterna med okänt EGFR-uttryck var hazard ratio 0,77 (95 % KI 0,61-0,98).

Medianvärdet för PFS var 9,7 veckor i erlotinibgruppen (95 % KI, 8,4 till 12,4 veckor) jämfört med 8,0 veckor i placebogruppen (95 % KI, 7,9 till 8,1 veckor).

Objektiv responsfrekvens med RECIST var 8,9 % (95 % KI, 6,4 till 12,0) i erlotinibgruppen. De första 330 patienterna utvärderades centralt (responsfrekvens 6,2 %); 401 patienter utvärderades av prövaren (responsfrekvens 11,2 %).

Medianvärdet för responsduration var 34,3 veckor, och varierade mellan 9,7 till 57,6+ veckor.

Andelen patienter som upplevde komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom var 44,0 % för erlotinibgruppen respektive 25,7 % för placebogruppen ($p = 0,004$).

En överlevnadsfördel av erlotinib observerades också hos patienter som inte fick något objektivt tumorsvar (med RECIST). Detta verifierades med ett hazard ratio för död på 0,82 (95 % KI, 0,68 till 0,99) för de patienter vars bästa respons var stabil sjukdom eller progredierande sjukdom.

Erlotinib medförde symptomförbättringar genom att signifikant förlänga tid till försämring av hosta, dyspné och smärta jämfört med placebo.

I en dubbelblind, randomiserad fas III studie (MO22162, CURRENTS) som jämförde två doser av Erlotinib Medical Valley (300 mg jämfört med 150 mg) hos rökare (i medel 38 förpackningar per år) med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC i andra linjen efter svikt på kemoterapi, visade 300 mg-dosen av Erlotinib Medical Valley ingen fördel gällande progressionsfri överlevnad jämfört med

den rekommenderade dosen (7,00 veckor jämfört med 6,86 veckor).

Alla sekundära effektmått överensstämde med det primära effektmåttet och ingen skillnad i överlevnad upptäcktes mellan patienter som behandlats med erlotinib 300 mg och 150 mg dagligen (HR 1,03, 95 % KI 0,80 till 1,32). Säkerhetsdata var jämförbara mellan doserna på 300 mg och 150 mg. Det förekom emellertid en numerisk ökning i incidensen av hudutslag, interstitiell lungsjukdom och diarré hos patienter som fick den högre dosen av erlotinib. Baserat på data från CURRENTS-studien sågs inga bevis på någon fördel med en högre erlotinibdos än 300 mg när det jämfördes med den rekommenderade dosen på 150 mg hos aktiva rökare.

Patienterna i denna studie valdes inte baserat på EGFR-mutationsstatus. Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.2.

- Pankreascancer (erlotinib administrerat samtidigt med gemcitabin i studie PA.3)

Effekt och säkerhet av erlotinib i kombination med gemcitabin som första linjens behandling utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med lokalt avancerad, icke-resecerbar eller metastaserad pankreascancer. Patienter randomiserades till erlotinib eller placebo en gång dagligen enligt ett kontinuerligt schema plus gemcitabin intravenöst (1000 mg/m², behandlingscykel 1 – dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 och 43 i en 8-veckorscykel; behandlingscykel 2 och efterföljande cykler – dag 1, 8 och 15 i en 4-veckorscykel [godkänd dosering och doseringsschema vid pankreascancer, se gemcitabins produktresumé]). Erlotinib eller placebo intogs oralt en gång dagligen till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var överlevnad.

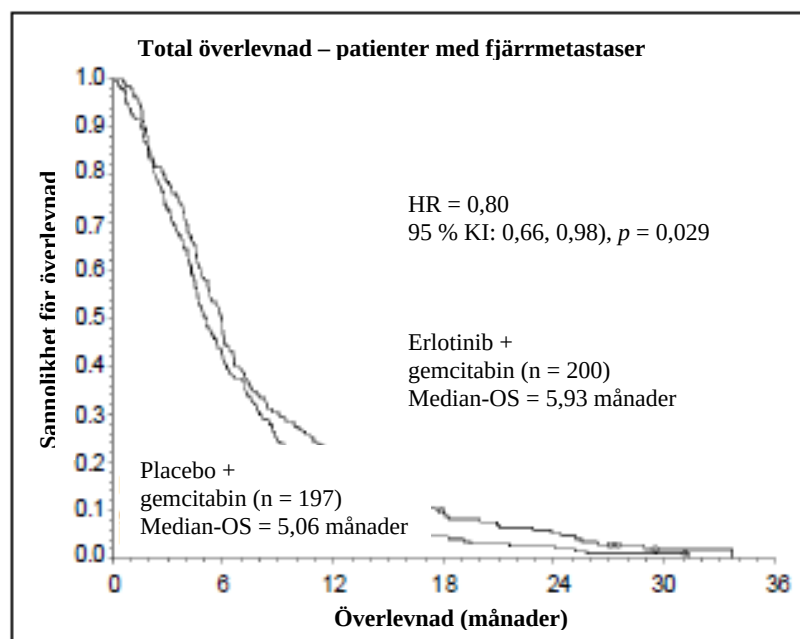
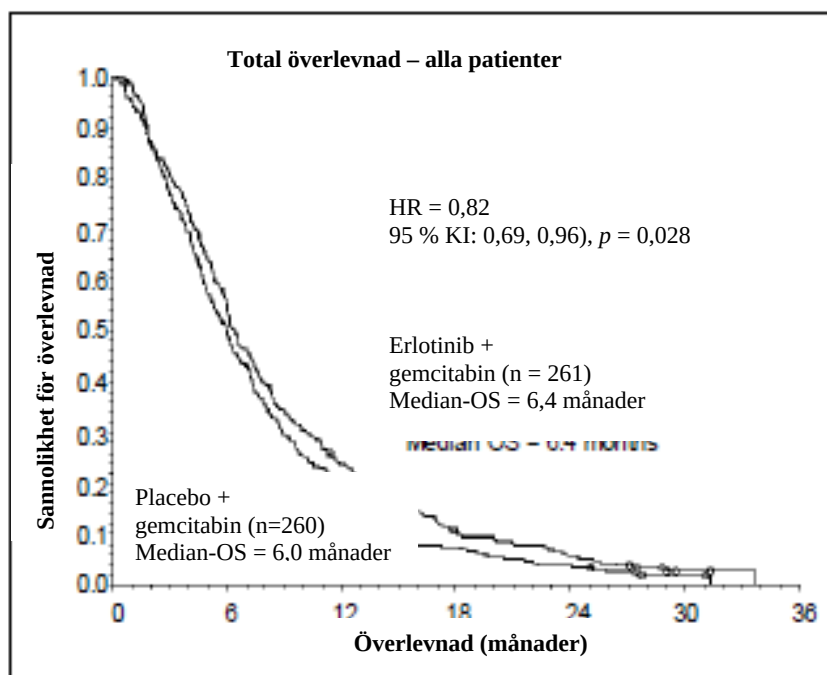
Demografi och sjukdomskaraktäristika för patienterna var vid studiestart likvärdiga mellan de två behandlingsgrupperna, 100 mg Erlotinib plus gemcitabin eller placebo plus gemcitabin, förutom en något större andel kvinnor i gruppen erlotinib/gemcitabin jämfört med placebo/gemcitabin:

Vid studiestart	Erlotinib	Placebo
Kvinnor	51 %	44 %
ECOG performance status (PS) = 0 vid studiestart	31 %	32 %
ECOG performance status (PS) = 1 vid studiestart	51 %	51 %
ECOG performance status (PS) = 2 vid studiestart	17 %	17 %
Metastaserad sjukdom vid studiestart	77 %	76 %

Överlevnad utvärderades i "intent-to-treat"-populationen baserad på uppföljande överlevnadsdata. Resultaten presenteras i tabellen nedan (resultaten för patientgrupperna med metastaserad och lokalt avancerad sjukdom är erhållna från en explorativ subgruppsanalys).

Utfall	Erlotinib (månader)	Placebo (månader)	Δ (månader)	KI för Δ	HR	KI för HR	P-värde
Totala patientpopulationen							
Medianöverlevnad	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Medelöverlevnad	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Patientpopulation med metastaserad sjukdom							
Medianöverlevnad	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Medelöverlevnad	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Patientpopulation med lokalt avancerad sjukdom							
Medianöverlevnad	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-	0,713

Medelöverlevnad	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69		1,35	
-----------------	------	------	------	------------	--	------	--



I en "post-hoc"-analys kan patienter med god klinisk status vid studiestart (låg smärtintensitet, god livskvalitet (QoL) och bra PS) erhålla större fördel av Erlotinib. Fördelen påverkas framförallt av låga smärtintensitetspoäng.

I en "post-hoc"-analys hade patienter som utvecklade hudutslag en längre överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade hudutslag (medelöverlevnad 7,2 månader jämfört med 5 månader, HR:0,61). 90% av patienterna som behandlades med erlotinib utvecklade hudutslag inom de första 44 dagarna. Mediantid för utveckling av hudutslag var 10 dagar.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat med erlotinib för alla undergrupper av den pediatrika populationen inom icke småcelling lungcancer och

pankreascancer, (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Vid oral administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer av erlotinib efter ca 4 timmar. En studie på normala friska frivilliga försökspersoner gav en uppskattning av den absoluta biotillgängligheten till 59 %. Exponeringen efter en oral dos kan ökas av föda.

Distribution: Medelvärde för den skenbara distributionsvolymen av erlotinib är 232 l och hos människa distribueras erlotinib in i tumörvävnad. I en studie på 4 patienter (3 med icke-småcellig lungcancer och 1 med larynxcancer) som fick dagliga orala doser av 150 mg Erlotinib, visade tumörprover från kirurgiska snitt tagna på dag 9 av behandlingen att erlotinibkoncentrationerna i tumör i genomsnitt var 1,185 ng/g av vävnaden. Detta motsvarar ett totalt genomsnitt på 63 % (intervall 5-161 %) av observerade maximala plasmakoncentrationer vid steady-state. De primära aktiva metaboliterna fanns i tumör med genomsnittliga koncentrationer av 160 ng/g vävnad, vilket motsvarade ett totalt genomsnitt på 113% (intervall 88-130 %) av de observerade maximala plasmakoncentrationerna vid steady-state. Plasmaproteinbindningen är ca 95 %. Erlotinib binds till serumalbumin och alfa-1-syra glykoprotein (AAG).

Metabolism: Hos människa metaboliseras erlotinib i levern av levercytokromer, framförallt av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP1A2. Extrahepatisk metabolism av CYP3A4 i tarm, CYP1A1 i lunga och 1B1 i tumörvävnad bidrar potentiellt till den metaboliska eliminationen av erlotinib.

Det finns tre huvudsakliga metaboliseringsvägar identifierade: 1) O-demetylering av någon av sidokedjorna eller båda, följt av oxidering till karboxylsyror; 2) oxidering av acetylendelen följt av hydrolys till arylkarboxylsyra; och 3) aromatisk hydroxylering av fenyl-acetylendelen. De primära metaboliterna OSI-420 och OSI-413 av erlotinib, vilka produceras genom O-demetylering av någon av sidokedjorna, har jämförbar aktivitet med erlotinib i prekliniska in vitro analyser och in vivo tumörmodeller. I plasma är deras nivåer <10 % av erlotinibs och uppvisar en likvärdig farmakokinetik som erlotinib.

Eliminering: Erlotinib elimineras huvudsakligen som metaboliter via faeces (>90 %) och elimination via njuren svarar endast för en liten mängd (ca 9 %) av en oral dos. Mindre än 2 % av den oralt givna dosen utsöndras som modersubstans. En populationsfarmakokinetisk analys på 591 patienter som enbart fick Erlotinib visar ett medelvärde på skenbart clearance på 4,47 l/timme med ett medianvärde för halveringstiden på 36,2 timmar. Tiden för att uppnå plasmakoncentrationer vid steady-state förväntas därför vara ca 7-8 dagar.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan skenbart clearance och patientens ålder, kroppsvikt, kön eller etnicitet. Patientfaktorer som korrelerade med erlotinibs farmakokinetik var totalt serumbilirubin, AAG och rökning. Förhöjda serumkoncentrationer av totalt bilirubin och AAG förknippades med ett reducerat clearance av erlotinib. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är oklar. Rökare hade dock ett förhöjt clearance av erlotinib. Detta bekräftades i en farmakokinetisk studie där friska försökspersoner som var ickerökare respektive cigarettökare fick en oral singeldos av 150 mg erlotinib. Det geometriska medelvärdet för C_{max} var 1056 ng/ml hos icke-rökarna och 689 ng/ml hos rökarna och kvoten mellan icke-rökare och rökare var i medeltal 65,2 % (95 % KI: 44,3 till 95,9, p=0,031). Det geometriska medelvärdet för AUC_{0-inf} var 18726 ng•h/ml för icke-rökarna och 6718 ng•h/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 35,9 % (95 % KI: 23,7 till 54,3, p<0,0001). Det geometriska medelvärdet för C_{24tim} var 288 ng/ml för icke-rökarna och 34,8 ng/ml för rökarna och kvoten var i medeltal 12,1 % (95 % KI: 4,82 till 30,2, p=0,0001).

I den pivotala fas III-studien på icke-småcellig lungcancer uppnådde nuvarande rökare ett dalvärde i plasmakoncentration vid steady state på 0,65 µg/ml (n=16) vilket var ungefär hälften så mycket som hos tidigare rökare eller patienter som aldrig rökt (1,28 µg/ml, n=108). Denna effekt åtföljdes av en 24 %-ig ökning av skenbar plasmaclearance för erlotinib. I en dos-eskaleringsstudie i fas I hos

nuvarande rökande patienter med icke-småcellig lungcancer, visade farmakokinetiska analyser en ökning av erlotinibexponeringen vid steady state som var proportionell mot given dos av erlotinib från 150 mg till den maximalt tolererade dosen 300 mg. Dalvärdet i plasmakoncentration vid steady state var 1,22 µg/ml (n=17) vid dosen 300 mg hos nuvarande rökare i denna studie. Se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1.

Baserat på resultaten från farmakokinetiska studier bör rökare rådas att sluta röka under behandling med Erlotinib eftersom plasmakoncentrationerna annars kan reduceras.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys föreföll närvaro av opoider medföra en ökning av exponeringen med ca 11 %.

En andra populationsfarmakokinetisk analys utfördes och omfattade erlotinibdata från 204 patienter med pankreascancer som erhöll erlotinib plus gemcitabin. Denna analys visade att de kovariater som påverkade erlotinibs clearance hos patienter från pankreascancerstudien var mycket lika de som sågs i den tidigare farmakokinetiska analysen där erlotinib gavs som monoterapi. Inga nya kovariateffekter identifierades. Samtidig behandling med gemcitabin hade ingen effekt på erlotinibs plasmaclearance.

Pediatrisk population

Det finns inga särskilda studier på pediatrika patienter.

Äldre population

Det finns inga särskilda studier på äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Erlotinib elimineras till största delen via levern. Hos patienter med solida tumörer och med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) var det geometriska medelvärdet för erlotinib AUC_{0-t} och C_{max} 27000 ng•h/ml respektive 805 ng/ml jämfört med 29300 ng•h/ml respektive 1090 ng/ml hos patienter med adekvat leverfunktion inklusive patienter med primär levercancer eller levermetastaser. Även om C_{max} var statistiskt signifikant lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion anses denna skillnad inte kliniskt relevant. Det finns inga tillgängliga data på hur gravt nedsatt leverfunktion påverkar erlotinibs farmakokinetik. I populationsfarmakokinetisk analys förknippades förhöjda nivåer av totalt bilirubin med ett långsammare clearance av erlotinib.

Nedsatt njurfunktion

Erlotinib och dess metaboliter utsöndras inte till någon större del via njuren, eftersom mindre än 9% av en singeldos utsöndras i urinen. I populationsfarmakokinetisk analys observerades inget kliniskt signifikant samband mellan clearance av erlotinib och kreatininclearance, men det finns inga data tillgängliga för patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De effekter av upprepad dosering som observerades i minst ett djurslag eller studie inkluderade effekter på hornhinnan (atrofi, ulceration), hud (follikulär degeneration och inflammation, rodnad och alopeci), äggstockar (atrofi), lever (levernekros), njure (renal papillär nekros och tubulär utvidgning) och magtarmkanalen (fördröjd magtömning och diarré). Antalet röda blodkroppar var sänkt och antalet vita blodkroppar, framförallt neutrofiler, var förhöjt. Behandlingsrelaterade stegringar av ALAT, ASAT och bilirubin sågs. Dessa fynd observerades vid exponeringar som väl understeg kliniskt relevanta exponeringar.

Baserat på verkningsmekanismen kan erlotinib vara teratogent. Data från reproduktionstoxikologiska tester på råtta och kanin vid doser nära den maximalt tolerabla dosen och/eller maternellt toxiska doser visade reproduktionstoxikologiska effekter (embryotoxicitet på råtta, embryoresorption och fostertoxicitet på kanin) och utvecklingstoxikologiska effekter (minskning av tillväxt och överlevnad hos råtta), men var inte teratogent och påverkade inte fertiliteten. Dessa fynd observerades vid kliniskt relevanta exponeringar.

Erlotinib uppvisade negativa resultat i konventionella genotoxicitetsstudier. Karcinogenicitetsstudier

med erlotinib under två år med råtta och mus var negativa upp till exponeringar överstigande human terapeutisk exponering (upp till 2-faldigt respektive 10-faldigt högre, baserat på Cmax och /eller AUC.

En lindrig fototoxisk hudreaktion observerades hos råtta efter UV-strålning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Natriumstärkelseglykolat typ A

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat (E470 b)

Tablettdragering:

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Hypromellos (E464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC - Al-bliester innehållande 30 tabletter.

Vit, opak, burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med vit opak, räfflad barnskyddande förslutning av polypropen, påse med kiseldioxidgel och renad bomull, innehållande 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 57728

100 mg: 57729
150 mg: 57730

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-04-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-26