

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Inopran[®], 25 mg, film tablete
Inopran[®], 100 mg, film tablete
Inopran[®], 150 mg, film tablete

INN: erlotinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Inopran, 25 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 25 mg erlotiniba (u obliku erlotinib hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 23,98 mg laktoza, monohidrata.

Inopran, 100 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 100 mg erlotiniba (u obliku erlotinib hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 95,93 mg laktoza, monohidrata.

Inopran, 150 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 150 mg erlotiniba (u obliku erlotinib hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 143,90 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Inopran, 25 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do svetložute boje sa utisnutom oznakom „25“ na jednoj strani.

Prečnik tablete iznosi 6,1 mm ± 5 %.

Inopran, 100 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do svetložute boje sa utisnutom oznakom „100“ na jednoj strani.

Prečnik tablete iznosi 8,9 mm ± 5 %.

Inopran, 150 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do svetložute boje sa utisnutom oznakom „150“ na jednoj strani.

Prečnik tablete iznosi 10,5 mm ± 5 %.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nemikrocelularni karcinom pluća (engl. *Non-Small Cell Lung Cancer* - NSCLC):

Lek Inopran je indikovano kao terapija prve linije kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) sa EGFR aktivirajućim mutacijama (engl. *epidermal growth factor receptor*).

Lek Inopran je takođe indikovano za terapiju održavanja kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC sa EGFR aktivirajućim mutacijama i stabilnom bolešću nakon prve linije hemioterapije (engl. *switch maintenance*).

Lek Inopran je takođe indikovano u lečenju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC nakon neuspeha bar jednog prethodnog hemioterapijskog režima.

Kada se propisuje Inopran, treba uzeti u obzir i faktore povezane sa produženim preživljavanjem.

Kod pacijenata sa tumorima koji ne ekspiriraju receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR-IHC negativni tumori) nije dokazano produženo preživljavanje, niti drugi klinički značajni efekti lečenja (videti odeljak 5.1).

Karcinom pankreasa:

Lek Inopran je u kombinaciji sa gemcitabinom indikovano za lečenje obolelih od metastatskog karcinoma pankreasa.

Kada se propisuje Inopran, treba uzeti u obzir faktore koji su povezani sa produženim preživljavanjem (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću nije pokazano poboljšanje u preživljavanju.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Inopran treba da nadzire lekar sa iskustvom u primeni antikancerske terapije.

Pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *Non-Small Cell Lung Cancer* - NSCLC):

Kod pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji prethodno nisu primali hemioterapiju, pre uvođenja leka Inopran u terapiju treba uraditi testiranje na EGFR mutaciju.

Preporučena dnevna doza leka Inopran je 150 mg, a uzima se najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon unošenja hrane.

Pacijenti sa karcinomom pankreasa:

Preporučena dnevna doza leka Inopran iznosi 100 mg, primenjena najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon unošenja hrane, u kombinaciji sa gemcitabinom (videti indikaciju karcinom pankreasa u *Sažetku karakteristika leka* za gemcitabin). Kod pacijenata kod kojih se osip ne razvije u prvih 4-8 nedelja terapije, dalje lečenje lekom Inopran treba ponovo proceniti (videti odeljak 5.1).

Kada je neophodno prilagođavanje doze, dozu treba smanjivati za po 50 mg, postepeno (videti odeljak 4.4).

Lek Inopran je dostupan u jačinama od 25 mg, 100 mg i 150 mg.

Istovremena primena supstrata i modulatora CYP3A4, može da zahteva prilagođavanje doze (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre: Erlotinib se eliminiše hepatičnim metabolizmom i bilijarnom ekskrecijom. Mada je izloženost erlotinibu kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh skor 7-9) bila slična kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, savetuje se oprez prilikom primene leka Inopran kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Ako se pojave teške neželjene reakcije treba razmotriti smanjenje doze ili prekid primene leka Inopran. Bezbednost i efikasnost primene erlotiniba nisu ispitivane kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre (AST/SGOT i ALT/SGPT >5 x GGN, gornje granice normalnih vrednosti). Upotreba leka Inopran se ne preporučuje kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega: Bezbednost i efikasnost primene erlotiniba nisu ispitivane kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (koncentracija kreatinina u serumu >1,5 puta veća od gornje

granice normale). Na osnovu farmakokinetičkih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2). Primena leka Inopran kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija: Bezbednost i efikasnost primene erlotiniba kod pacijenata mlađih od 18 godina nisu ispitivane. Primena leka Inopran kod pedijatrijskih pacijenata se ne preporučuje.

Pušači: Pokazano je da pušenje cigareta smanjuje izloženost erlotinibu za 50-60%. Maksimalna podnošljiva doza leka Inopran kod NSCLC pacijenta koji su pušači iznosi 300 mg. Efikasnost i dugotrajna bezbednost doza većih od preporučenih početnih doza nisu ustanovljene kod pacijenata koji nastave sa pušenjem cigareta (videti odeljke 4.5 i 5.2). Stoga aktivnim pušačima treba savetovati da prestanu sa pušenjem, jer je koncentracija erlotiniba u plazmi pušača smanjena u odnosu na nepušače.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na erlotinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Određivanje statusa EGFR mutacije

Kada se kod pacijenta određuje status EGFR mutacije, važno je da se koristi dobro proverena i tačna metoda da bi se izbegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati.

Pušači

Pacijentima koji puše treba savetovati da prestanu, budući da koncentracije erlotiniba u plazmi mogu zbog ovoga biti smanjene u klinički značajnom stepenu, u odnosu na nepušače (videti odeljak 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

Slučajevi slični inetersticijalnoj bolesti pluća (ILD; eng. *Interstitial Lung Disease*), uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, su povremeno prijavljivani, kod pacijenata koji su primali erlotinib za lečenje nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC), karcinoma pankreasa ili drugih uznapredovalih solidnih tumora. U pivotalnoj studiji BR.21 kod pacijenata sa NSCLC, incidencija pojave ILD (0,8%) bila je ista u grupi koja je primala placebo i u grupi koja je primala erlotinib. U meta analizi randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija kod nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC) (isključujući studije faze I i studije faze II sa jednom grupom, usled nedostatka kontrolne grupe), incidencija slučajeva sličnih ILD iznosila je 0,9% kod pacijenata koji su primali erlotinib u odnosu na 0,4% kod pacijenata u kontrolnoj grupi. U kliničkoj studiji kod pacijenata sa karcinomom pankreasa, incidencija slučajeva sličnih ILD iznosila je 2,5% kod pacijenata koji su primali gemcitabin u kombinaciji sa erlotinibom, u odnosu na 0,4% kod pacijenata koji su primali gemcitabin u kombinaciji sa placebom. Kod pacijenata za koje se sumnjalo da imaju simptome slične ILD, prijavljene su sledeće dijagnoze: pneumonitis, radijacioni pneumonitis, alergijski pneumonitis, intersticijalna pneumonija, intersticijalna bolest pluća, obliterativni bronhiolitis, plućna fibroza, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), alveolitis i infiltracija pluća. Simptomi su započinjali od nekoliko dana do nekoliko meseci od početka lečenja erlotinibom. Učestali su bili i ometajući faktori (engl. *confounding factor*) ili doprinoseći faktori (engl. *contributing factor*), kao što su istovremena ili prethodna hemioterapija, prethodna radijaciona terapija, prethodno postojeće oboljenje plućnog parenhima, metastatsko oboljenje pluća ili plućne infekcije. Veća incidencija ILD (približno 5% sa stopom smrtnosti 1,5%) uočava se među pacijentima u kliničkim studijama koje su se sprovodile u Japanu.

Kod pacijenata kod kojih se razvije akutna pojava novih i/ili progresivnih neobjašnjivih plućnih simptoma kao što su dispnea, kašalj i povišena telesna temperatura, treba odmah obustaviti terapiju erlotinibom, dok se ne izvrši dijagnostička procena. Pacijente koji su istovremeno primali erlotinib i gemcitabin treba pažljivo pratiti, usled mogućnosti da se kod njih razviju toksični simptomi slični ILD. Ako se utvrdi dijagnoza ILD, primenu erlotiniba treba prekinuti i uvesti odgovarajuću terapiju (videti odeljak 4.8).

Dijareja, dehidracija, disbalans elektrolita i bubrežna insuficijencija

Dijareja (uključujući veoma retke slučajeve sa fatalnim ishodom) zabeležena je kod približno 50% pacijenata na terapiji lekom Inopran, a umerenu ili tešku dijareju treba lečiti npr. loperamidom. U nekim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze. U kliničkim studijama doze su smanjivane postepeno, za po 50 mg. Smanjenje doze za po 25 mg nije ispitivano. U slučaju teške ili perzistentne dijareje, mučnine, anoreksije ili povraćanja praćenih dehidratacijom, terapiju lekom Inopran treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće mere u cilju lečenja dehidracije (videti odeljak 4.8). Prijavljeni su retki slučajevi hipokalijemije i bubrežne insuficijencije (uključujući smrtne slučajeve). Neki slučajevi bili su posledica teške dehidracije usled dijareje, povraćanja i/ili anoreksije, dok je u drugim slučajevima istovremena hemioterapija bila doprinoseći faktor. U mnogo težim dijarejama ili koje traju duže ili dovode do dehidracije, naročito u grupi pacijenata sa otežavajućim faktorima rizika (istovremena hemioterapija ili primena drugih lekova, simptomi ili oboljenja ili druga predisponirajuća stanja, uključujući i starije životno doba) terapiju lekom Inopran treba prekinuti i sprovesti adekvatne mere, u cilju intenzivne rehidracije pacijenta intravenskim putem. Dodatno, u cilju prevencije rizika od dehidracije treba pratiti funkciju bubrega i elektrolite u serumu, uključujući kalijum.

Hepatitis, insuficijencija jetre

Prijavljeni su retki slučajevi insuficijencije jetre (uključujući smrtne slučajeve) tokom primene leka Inopran. Doprinoseći faktori uključivali su prethodno postojeća oboljenja jetre ili istovremenu primenu hepatotoksičnih lekova. Stoga, kod ovakvih pacijenata, treba razmotriti periodično testiranje funkcija jetre. Terapiju lekom Inopran treba prekinuti ukoliko su promene funkcije jetre teške (videti odeljak 4.8). Ne preporučuje se primena leka Inopran kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre.

Gastrointestinalne perforacije

Pacijenti koji primaju lek Inopran imaju povećan rizik od razvoja gastrointestinalne perforacije, koja je uočena povremeno (uključujući neke slučajeve sa smrtnim ishodom). Povećan rizik imaju pacijenti koji istovremeno primaju neki od antiangiogenih lekova, kortikosteroide, NSAID i/ili hemioterapiju taksanima, ili oni koji u anamnezi imaju peptički ulkus ili divertikularnu bolest. Primenu leka Inopran treba trajno prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije gastrointestinalna perforacija (videti odeljak 4.8).

Bulozne i ekfolijativne promene na koži

Prijavljene su bulozne, vezikularne i ekfolijativne promene na koži, uključujući i veoma retke slučajeve koji ukazuju na *Stevens-Johnson-ov* sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji su u nekim slučajevima bili fatalni (videti odeljak 4.8). Lečenje lekom Inopran treba trajno ili privremeno prekinuti kod pacijenata kod kojih se jave teške bulozne, blisterozne ili ekfolijativne promene na koži. Pacijente sa buloznim i ekfolijativnim promenama na koži trebalo bi testirati na kožne infekcije i lečiti u skladu sa prihvaćenim terapijskim smernicama.

Poremećaji oka

Pacijente sa znacima i simptomima koji ukazuju na keratitis, poput akutnog ili pogoršanja postojećeg: zapaljenja oka, suzenja, osetljivosti na svetlost, zamagljenog vida, bola u oku i/ili crvenila oka, treba odmah uputiti oftalmologu. Ukoliko se potvrdi dijagnoza ulceroznog keratitisa, terapiju lekom Inopran treba prekinuti/obustaviti. U slučaju dijagnoze keratitisa, treba dobro proceniti odnos između koristi i rizika od dalje primene leka Inopran. Potreban je oprez pri primeni leka Inopran kod pacijenata koji su imali keratitis, ulcerozni keratitis ili teži oblik suvog oka u istoriji bolesti. Primena kontaktnih sočiva takođe je faktor rizika za pojavu keratitisa ili ulceracija. Tokom primene leka Inopran, prijavljeni su veoma retki slučajevi perforacije ili ulceracije rožnjače (videti odeljak 4.8).

Interakcije sa drugim lekovima

Snažni induktori CYP3A4 mogu da smanje efikasnost erlotiniba, dok snažni inhibitori CYP3A4 mogu da dovedu do pojačane toksičnosti. Istovremenu terapiju erlotinibom sa lekovima ovog tipa treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Druge vrste interakcija

Osobina erlotiniba je smanjena rastvorljivosti pri vrednostima pH iznad 5. Lekovi koji menjaju pH vrednost u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta, kao inhibitori protonске pumpe, H₂ antagonisti i antacidi,

mogu promeniti rastvorljivost erlotiniba, a time i njegovu biološku raspoloživost. Povećanje doze leka Inopran pri istovremenoj primeni sa ovim lekovima, neće kompenzovati smanjenu izloženost erlotinibu. Kombinaciju erlotiniba i inhibitora protonske pumpe treba izbegavati. Mada efekti istovremene primene erlotiniba sa H₂ antagonistima i antacidima nisu sasvim poznati, smanjenje biološke raspoloživosti je moguće. Stoga, ovakve kombinacije takođe treba izbegavati (videti odeljak 4.5). Ukoliko je tokom terapije lekom Inopran, neophodna i primena antacida, tada ih treba uzimati najmanje 4 sata pre ili 2 sata nakon primene dnevne doze leka Inopran.

Tablete leka Inopran sadrže laktozu i ne smeju se primenjivati kod pacijenata sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo na odraslima.

Erlotinib i drugi CYP supstrati

Erlotinib je snažan inhibitor CYP1A1 i umereni inhibitor CYP3A4 i CYP2C8, kao i snažan inhibitor glukorinidacije UGT1A1 *in vitro*.

Fiziološka važnost snažne inhibicije CYP1A1 nije poznata zbog veoma ograničene ekspresije CYP1A1 u tkivima čoveka.

Kada se erlotinib primenjuje istovremeno sa ciprofloksacinom, umerenim CYP1A2 inhibitorom, izloženost erlotinibu [PIK] značajno se poveća za 39%, dok nije uočena statistički značajna promena C_{max}. Slično, izloženost aktivnim metabolitima se povećala za oko 60% i 48% za PIK, odnosno C_{max}. Nije utvrđen klinički značaj ovih povećanja. Potreban je oprez kada se ciprofloksacina ili snažni CYP1A2 inhibitori (npr. fluvoksamin) primenjuju u kombinaciji sa erlotinibom. Ukoliko se primete neželjene reakcije povezane sa erlotinibom, doza erlotiniba se može smanjiti.

Prethodna ili istovremena primena leka Inopran nije menjala klirens prototipnih supstrata CYP3A4, midazolama i eritromicina, ali se dešavalo da snižava oralnu biorasploživost midazolama do 24%. U drugoj kliničkoj studiji, erlotinib nije pokazao uticaj na farmakokinetiku istovremeno primenjenog supstrata CYP3A4/2C8 paklitaksela. Stoga nije verovatan značajan uticaj na klirens drugih CYP3A4 supstrata.

Inhibicija glukorinidacije može da izazove interakcije sa lekovima koji su supstrati UGT1A1 i njihova eliminacija se odvija isključivo ovim putem. Kod pacijenta sa niskim nivoom ekspresije UGT1A1 ili genetskim poremećajima glukorinidacije (npr. Gilbertova bolest) može doći do povišene koncentracije bilirubina u serumu, pa je potreban oprez pri lečenju.

Erlotinib se kod ljudi metaboliše u jetri posredstvom hepatskih citohroma, prvenstveno CYP3A4 i u manjoj meri CYP1A2. Ekstrahepatski metabolizam preko CYP3A4 u crevima, CYP1A1 u plućima i CYP1B1 u tumorskom tkivu takođe potencijalno doprinosi metaboličkom klirensu erlotiniba. Potencijalne interakcije mogu nastati sa aktivnim supstancama koje se metabolišu preko ovih enzima ili su njihovi inhibitori ili ih indukuju.

Snažni inhibitori aktivnosti CYP3A4 smanjuju metabolizam erlotiniba i povećavaju koncentraciju erlotiniba u plazmi. U jednoj kliničkoj studiji, istovremena upotreba erlotiniba sa ketokonazolom (200 mg oralno, dva puta na dan tokom 5 dana), koji je snažan inhibitor CYP3A4, dovela je do povećane izloženosti erlotinibu (86% PIK i 69% C_{max}). Prema tome, potreban je oprez kada se erlotinib kombinuje sa snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. azolnim antimikoticima (tj. ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom), inhibitorima proteaze, eritromicinom ili klaritromicinom. Ako je neophodno, dozu erlotiniba treba smanjiti, posebno ako se primete znaci toksičnosti.

Snažni induktori aktivnosti CYP3A4 pojačavaju metabolizam erlotiniba i značajno smanjuju koncentracije erlotiniba u plazmi. U jednoj kliničkoj studiji, istovremena upotreba erlotiniba i rifampicina (600 mg oralno, jednom dnevno tokom 7 dana), snažnog induktora CYP3A4, dovelo je do 69% smanjenja medijane vrednosti PIK erlotiniba. Istovremena primena rifampicina sa pojedinačnom dozom od 450 mg leka Inopran dovela je

do srednje izloženosti erlotinibu (PIK) od 57,5% izloženosti nakon pojedinačne doze od 150 mg leka Inopran bez rifampicina. Stoga potrebno je izbegavati istovremenu primenu leka Inopran sa CYP3A4 induktorima. Za pacijente koji zahtevaju istovremeno lečenje lekom Inopran i snažnim CYP3A4 induktorima, kao što je rifampicin, treba razmotriti povećanje doze na 300 mg pritom pažljivo pratiti bezbednost pacijenta (uključujući funkcije bubrega i jetre i elektrolite u serumu), i ukoliko se dobro podnosi u periodu dužem od dve nedelje, treba razmotriti dalje povećanje na 450 mg uz pažljivo praćenje bezbednosti terapije. Do smanjene izloženosti erlotinibu može doći i pri istovremenoj upotrebi drugih induktora, npr. fenitoina, karbamazepina, barbiturata ili kantariona (*Hypericum perforatum*). Treba biti oprezan i kada se ove aktivne supstance kombinuju sa erlotinibom. Treba uzeti u obzir i druge terapijske opcije koje nemaju snažnu CYP3A4 indukciju aktivnost, kad god je to moguće.

Erlotinib i kumarinski antikoagulansi

Kod pacijenata koji su primali lek Inopran prijavljene su interakcija sa kumarinskim antikoagulansima, uključujući varfarin, koje su dovele do povećanja INR-a i pojave krvarenja, koja su u nekim slučajevima imala smrtni ishod. Pacijente koji uzimaju kumarinske antikoagulanse treba pažljivo pratiti kako bi se uočile promene u protrombinskom vremenu ili INR.

Erlotinib i statini

Kombinacija leka Inopran i statina može da poveća mogućnost razvoja miopatije indukovane statinima, uključujući rhabdomiolizu, što je retko zabeleženo.

Erlotinib i pušači

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija su pokazali značajno 2,8-, 1,5- i 9 puta smanjenje PIK_{inf} , C_{max} i koncentracije u plazmi nakon 24 sata, respektivno, nakon primene leka Inopran kod pušača u poređenju sa primenom kod nepušača (videti odeljak 5.2). Stoga pacijente koji puše treba podstaknuti da prestanu da puše, što je pre moguće, pre početka terapije lekom Inopran, jer u suprotnom može doći do smanjenja koncentracija erlotiniba u plazmi. Klinički efekti smanjene izloženosti nisu formalno procenjeni ali je verovatno da su klinički značajni.

Erlotinib i inhibitori P-glikoproteina

Erlotinib je supstrat za P-glikoprotein, nosač za aktivne supstance. Istovremena primena inhibitora Pgp, npr. ciklosporina i verapamila, može da dovede do izmenjene distribucije i/ili izmenjene eliminacije erlotiniba. Posledice ove interakcije za npr. CNS toksičnost nisu utvrđene. U svim ovim situacijama potreban je oprez.

Erlotinib i lekovi koji menjaju pH

Karakteristika erlotiniba je smanjena rastvorljivost pri vrednostima pH iznad 5. Stoga, lekovi koji menjaju pH vrednost u gornjem delu gastrointestinalnog trakta (GIT) mogu promeniti rastvorljivost erlotiniba i time njegovu biološku raspoloživost. Istovremena primena erlotiniba i omeprazola, inhibitora protonske pumpe (PPI), smanjuje izloženost erlotinibu [PIK] i maksimalnu koncentraciju [C_{max}] za 46% odnosno za 61%. Nije bilo promene u T_{max} ili poluvremenu eliminacije. Istovremena primena leka Inopran sa 300 mg ranitidina, antagoniste H₂ receptora, smanjila je izloženost erlotinibu [PIK] i maksimalnu koncentraciju [C_{max}] za 33% odnosno za 54%. Povećanje doze leka Inopran prilikom istovremene primene sa ovim lekovima verovatno neće nadoknaditi gubitak izloženosti leku. Međutim, kada se doze rasporede tako da se Inopran primenjuje 2 sata pre ili 10 sati nakon ranitidina, koji se daje dva puta dnevno u dozi do 150 mg, izloženost erlotinibu [PIK] i maksimalnu koncentraciju [C_{max}] smanjene su samo za 15% odnosno za 17%. Efekat antacida i H₂ antagonista na resorpciju erlotiniba nije ispitivan ali resorpcija može biti narušena, što dovodi do nižih nivoa u plazmi. Kombinacija erlotiniba i inhibitora protonske pumpe bi trebalo da se izbegava. Ukoliko je primena antacida neophodna tokom terapije lekom Inopran, trebalo bi ih uzeti najmanje 4 sata pre ili 2 sata nakon dnevne doze leka Inopran. Ukoliko se razmatra upotreba ranitidina, trebalo bi rasporediti doziranje tako da lek Inopran treba uzeti najmanje 2 sata pre ili 10 sati nakon doze ranitidina.

Erlotinib i gemcitabin

U jednoj studiji faze Ib, nije bilo značajnih dejstava gemcitabina na farmakokinetiku erlotiniba, niti je bilo značajnih dejstava erlotiniba na farmakokinetiku gemcitabina.

Erlotinib i karboplatin/paklitaksel

Erlotinib povećava koncentraciju platine. U kliničkoj studiji, istovremena upotreba erlotiniba sa karboplatinom i paklitakselom dovela je do povećanja ukupnog PIK_{0-48} platine za 10,6%. Iako statistički značajna, ova razlika nije smatrana klinički značajnom. U kliničkoj praksi, moguće je da postoje drugi kofaktori koji dovode do povećanja izloženosti karboplatini kao što je oštećenje funkcije bubrega. Nije bilo značajnih efekata karboplatine ili paklitaksela na farmakokinetiku erlotiniba.

Erlotinib i kapecitabin

Kapecitabin može da poveća koncentraciju erlotiniba. Kada je erlotinib dat u kombinaciji sa kapecitabinom, došlo je do statistički značajnog povećanja PIK -a erlotiniba i graničnog povećanja u C_{max} u poređenju sa vrednostima uočenim u drugoj studiji gde je erlotinib primenjivan samostalno. Nije bilo značajnog uticaja erlotiniba na farmakokinetiku kapecitabina.

Erlotinib i inhibitori proteazoma

Usled mehanizma delovanja, može se očekivati da inhibitori proteazoma, uključujući bortezumib, utiču na efekte inhibitora EGFR (engl. *epidermal growth factor receptor*), uključujući erlotinib. Ovakav uticaj podržavaju ograničeni klinički podaci i preklinička ispitivanja koja pokazuju degradaciju EGFR preko proteazoma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni erlotiniba kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su da nema dokaza o teratogenosti i abnormalnosti porođaja. Međutim, štetan uticaj na trudnoću ne može se isključiti, pošto su studije na pacovima i kunićima pokazale povećani embriofetalni letalitet (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama koje mogu da rađaju treba savetovati da izbegnu trudnoću dok primaju terapiju lekom Inopran. Tokom terapije lekom Inopran treba koristiti odgovarajuću kontracepciju i sa njom nastaviti još najmanje 2 nedelje nakon završetka ove terapije. Terapiju kod trudnica treba nastaviti samo ako je potencijalna korist za majku veća od rizika po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se erlotinib izlučuje u mleko dojilja. Zbog potencijalne opasnosti po odojče, majkama treba savetovati da ne doje dok su na terapiji lekom Inopran.

Fertilitet

Studije na životinjama nisu pokazale znake smanjene plodnosti. Međutim, štetan uticaj na plodnost se ne može isključiti, jer su studije na životinjama pokazale uticaj na reproduktivne parametre (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost za upravljanje vozilima i rukovanja mašinama; međutim, erlotinib se ne povezuje sa smanjenjem mentalnih sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Nemikrocelularni karcinom pluća (primena erlotiniba kao monoterapija):

U randomizovanoj dvostruko-slepoj studiji (BR.21; erlotinib primenjen kao druga linija terapije), osip (75%) i dijareja (54%) su bile najčešće prijavljene neželjene reakcije na ovaj lek (engl. *adverse drug reaction*, ADR). Najčešće su bila gradusa 1/2, i ove neželjene reakcije su prolazila bez posebnog lečenja. Osip i dijareja gradusa 3/4 javili su se u 9% odnosno 6% pacijenata koji su primali erlotinib, i kod oba slučaja do obustavljanja terapije došlo je kod 1% pacijenata. Smanjenje doze zbog osipa i dijareje bilo je potrebno kod

6% odnosno 1% pacijenata. U studiji BR.21 medijana vremena do pojave osipa iznosila je 8 dana, a medijana vremena do pojave dijareje iznosila je 12 dana.

Uopšteno, osip na koži se manifestuje kao blag do umeren eritematozni ili papulopustulozni osip, koji se može pojaviti ili pogoršati na delovima izloženim suncu. Za pacijente koji su izloženi suncu, može se preporučiti zaštitna odeća, i/ili zaštitne kreme (npr. mineralnog sastava).

Neželjene reakcije koje su češće primećene ($\geq 3\%$) kod pacijenata koji su primali erlotinib nego u grupi koja je primala placebo u pivotalnoj studiji BR.21, i kod najmanje 10% pacijenata koji su primali erlotinib sumirane su prema gradusu toksičnosti u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC) u Tabeli 1.

Sledeće termini su korišćeni za rangiranje neželjenih dejstava prema učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$) uključujući izolovane slučajeve.

U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1. Veoma česte neželjene reakcije u studiji BR.21

| NCI-CTC gradus | Erlotinib N=485 | | | Placebo N=242 | | |
|--|----------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| | Bilo koji gradus | 3 | 4 | Bilo koji gradus | 3 | 4 |
| MedDRA preporučeni izrazi | % | % | % | % | % | % |
| Ukupno pacijenata sa bilo kojom neželjenom reakcijom | 99 | 40 | 22 | 96 | 36 | 22 |
| <i>Infekcije i infestacije</i> Infekcije* | 24 | 4 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| <i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i> Anoreksija | 52 | 8 | 1 | 38 | 5 | <1 |
| <i>Poremećaji oka</i> Keratokonjunktivitis sicca Konjunktivitis | 12 12 | 0 <1 | 0 0 | 3 2 | 0 1 | 0 0 |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> Dispnea Kašalj | 41 33 | 17 4 | 11 0 | 35 9 | 1 2 | 11 0 |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i> Dijareja** Mučnina Povraćanje Stomatitis Bol u stomaku | 54 33 23 17 11 | 6 3 2 <1 2 | <1 0 <1 0 <1 | 18 24 19 3 7 | <1 2 2 0 1 | 0 0 0 0 <1 |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Osip*** Pruritus Suva koža | 75 13 12 | 8 <1 0 | <1 0 0 | 17 5 4 | 0 0 0 | 0 0 0 |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i> Zamor | 52 | 14 | 4 | 45 | 16 | 4 |

*Teške infekcije, sa ili bez neutropenije, uključivale su pneumoniju, sepsu i celulitis.

**Može da dovede do dehidracije, hipokalemije i bubrežne insuficijencije.

***Osip uključuje i akneformni dermatitis.

U druge dve dvostruko slepe, randomizovane, placebom kontrolisane studije faze III BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO) erlotinib je primenjen kao terapija održavanja nakon prve linije hemioterapije. Ove studije su sprovedene na ukupno 1532 pacijenta sa uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća posle primene prve linije standardne hemioterapije na bazi platine, nisu uočeni novi bezbednosni signali.

Najčešće neželjene reakcije kod pacijenata lečenih erlotinibom u studijama BO18192 i BO25460 bile su osip i dijareja (videti Tabelu 2). Nisu zabeleženi slučajevi osipa i dijareje gradusa 4 ni u jednoj od ove dve studije. Osip i dijareja su bili uzrok obustavljanja terapije erlotinibom kod 1% i <1% pacijenata, redom, u studiji BO18192, dok u studiji BO25460 nijednom pacijentu terapija nije bila obustavljena zbog osipa ili dijareje. Modifikacija doze (prekid ili smanjenje) zbog osipa i dijareje bila je neophodna kod 8,3% i 3% pacijenata, redom, u studiji BO18192 i kod 5,6% i 2,8% pacijenata, redom, u studiji BO25460.

Tabela 2. Najčešće neželjene reakcije u studijama BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO)

| | BO18192 (SATURN)* | | BO25460 (IUNO)* | |
|-----------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | Erlotinib n=433 | Placebo n=445 | Erlotinib n=322 | Placebo n=319 |
| | % | % | % | % |
| Osip, svi gradusi | 49,2 | 5,8 | 39,4 | 10,0 |
| Gradus 3 | 6,0 | 0 | 5,0 | 1,6 |
| Dijareja, svi gradusi | 20,3 | 4,5 | 24,2 | 4,4 |
| Gradus 3 | 1,8 | 0 | 2,5 | 0,3 |

* Populacija uključena u analizu bezbednosti

U jednoj otvorenoj, randomizovanoj studiji faze III, ML 20650 sprovedenoj na 154 pacijenta, bezbednost primene erlotiniba u terapiji prve linije NSCLC-a kod pacijenata sa EGFR aktivirajućim mutacijama je procenjavana kod 75 pacijenata; nisu primećeni novi bezbednosni signali kod ovih pacijenata.

Najčešće zabeležene neželjene reakcije kod pacijenata lečenih erlotinibom u studiji ML 20650 bile su osip i dijareja (svih gradusa 80%, odnosno 57%), većina ih je bila gradusa 1/2 i nisu zahtevali intervenciju. Osip i dijareja gradusa 3 javili su se kod 9%, odnosno kod 4% pacijenata. Nije bilo zabeleženih slučajeva osipa i dijareje gradusa 4. Oba događaja, osip i dijareja uzrokovali su obustavljanje terapije erlotinibom kod 1% pacijenata. Modifikacija doze (prekid ili smanjenje) zbog osipa i dijareje bila je neophodna kod 11%, odnosno kod 7% pacijenata.

Karcinom pankreasa (primena erlotiniba u kombinaciji sa gemcitabinom):

Najčešće neželjene reakcije u pivotalnoj studiji PA.3 kod pacijenata obolelih od karcinoma pankreasa koji su primali erlotinib 100 mg u kombinaciji sa gemcitabinom bile su zamor, kožni osip i dijareja. U grupi koja je primala erlotinib u kombinaciji sa gemcitabinom kod 5% pacijenata zabeleženi su osip i dijareja gradusa 3/4. Medijana vremena do pojave osipa i dijareje bila je 10 dana, odnosno 15 dana. Kod 2% pacijenata koji su primali erlotinib u kombinaciji sa gemcitabinom, zbog osipa i dijareje se morala smanjiti, kod do 1% pacijenata ispitivanje je prekinuto.

Neželjene reakcije koja su se pojavljivala češće ($\geq 3\%$) u grupi koja je primala erlotinib 100 mg i gemcitabin nego u grupi koja je primala placebo i gemcitabin u pivotalnoj studiji PA.3 i kod najmanje 10% pacijenata u grupi koja je primala erlotinib 100 mg i gemcitabin sumirane su prema gradusu toksičnosti u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC) u Tabeli 3.

Sledeće termini su korišćeni za rangiranje neželjenih dejstava prema učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$) uključujući izolovane slučajeve.

U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 3. Veoma česte neželjene reakcije studiji PA.3 (kohorta koja je primala 100 mg)

| NCI-CTC gradus | Erlotinib N=259 | | | Placebo N=256 | | |
|--|--------------------|----|----|-------------------|----|----|
| | Bilo koji gradusi | 3 | 4 | Bilo koji gradusi | 3 | 4 |
| MedDRA preporučeni izrazi | % | % | % | % | % | % |
| Ukupno pacijenata sa bilo kojim neželjenim dejstvom | 99 | 48 | 22 | 97 | 48 | 16 |
| <i>Infekcije i infestacije</i> Infekcije* | 31 | 3 | <1 | 24 | 6 | <1 |
| <i>Poremećaji metabolizma i i hrane</i> Smanjenje telesne mase | 39 | 2 | 0 | 29 | <1 | 0 |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> Depresija | 19 | 2 | 0 | 14 | <1 | 0 |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i> Neuropatija | 13 | 1 | <1 | 10 | <1 | 0 |
| Glavobolja | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> Kašalj | 16 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i> Dijareja** | 48 | 5 | <1 | 36 | 2 | 0 |
| Stomatitis | 22 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Dispepsija | 17 | <1 | 0 | 13 | <1 | 0 |
| Flatulencija | 13 | 0 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Osip*** | 69 | 5 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| Alopecija | 14 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i> Zamor | 73 | 14 | 2 | 70 | 13 | 2 |
| Pireksija | 36 | 3 | 0 | 30 | 4 | 0 |
| Ukočenost | 12 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |

*Teške infekcije, sa neutropenijom ili bez nje, uključivale su pneumoniju, sepsu i celulitis.

**Može da dovede do dehidracije, hipokalijemije i bubrežne insuficijencije.

*** Osip uključuje i akneformni dermatitis.

Ostala zapažanja:

Procena bezbednosti leka erlotiniba zasniva se na podacima dobijenim na više od 1500 pacijenata koji su lečeni najmanje jednom dozom od 150 mg erlotiniba, kao monoterapija, i na više od 300 pacijenata koji su primali erlotinib od 100 ili 150 mg, u kombinaciji sa gemcitabinom.

Zabeležene su sledeće neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali erlotinib kao monoterapiju i kod pacijenata koji su primali erlotinib u kombinaciji sa hemioterapijom.

Veoma česte neželjene reakcije iz studija BR 21 i PA 3 prikazane su u Tabelama 1 i 3, dok su ostale neželjene reakcije, uključujući i one iz drugih studija, prikazane u Tabeli 4.

U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 4. Pregled neželjenih reakcija po kategorijama učestalosti:

| Sistem organa | Veoma česta (≥1/10) | Česta (od ≥1/100 do <1/10) | Povremena (od ≥1/1000 do <1/100) | Retka (od ≥1/10000 do <1/1000); | Veoma retka (<1/10000) |
|--|---|---|--|---|---|
| <i>Poremećaji oka</i> | | -Keratitits -Konjunktivitis ¹ | -Promene na trepavicama ² | | -Perforacija kornee -Ulceracije kornee -Uveitis |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> | | -Epistaksa | -Intersticijalna bolest pluća ³ | | |
| <i>Gastrintestinalni poremećaji</i> | -Dijareja ⁷ | -Gastrointestinalno krvarenje ^{4,7} | -Gastrointestinalne perforacije ⁷ | | |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i> | -Abnormalni rezultati ispitivanja funkcije jetre ⁵ | | | -Insuficijencija jetre ⁶ | |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | | -Alopecija -Suva koža ¹ -Paronihija -Folikulitis -Akne/ Akneiformni dermatitis -Kožne fisure | -Hirzuitizam -Promene u rastu obrva -Lomljivi i krti nokti -Blaga reakcija kože poput hiperpigmentacije | -Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije | -Stevens-Johnson-ov sindrom/ Toksična epidermalna nekroliza ⁷ |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i> | | -Renalna insuficijencija ¹ | -Nefritis ¹ -Proteinurija ¹ | | |

¹ U kliničkoj studiji PA.3

² Uključujući urastanje trepavica, pojačan rast i zadebljanje trepavica.

³ Uključujući i smrtni ishod, kod pacijenata koji su primali erlotinib za terapiju NSCLC ili druge uznapredovale solidne tumore (videti odeljak 4.4). Veća incidencija je uočena kod pacijenata u Japanu (videti odeljak 4.4).

⁴ U kliničkim studijama, neki slučajevi su povezani sa istovremenom primenom varfarina (videti odeljak 4.5) a neki sa istovremenom primenom NSAIL

⁵ Uključujući povišene vrednosti alanin aminotransferaze/ALT/, aspartat aminotransferaze/AST/ i bilirubina. One su bile veoma česte u kliničkoj studiji PA.3 i česte u kliničkoj studiji BR.21. One su bile uglavnom blage do umereno teške, prolazne prirode ili povezani sa metastazama u jetri.

⁶ Uključujući i smrtni ishod. Ometajući faktori su uključivali postojeću bolest jetre i istovremena primena hepatotoksičnih lekova (videti odeljak 4.4.)

⁷ Uključujući i smrtni ishod (videti odeljak 4.4.)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Pojedinačna oralna doza leka Inopran do 1000 mg erlotiniba kod zdravih osoba, i do 1600 mg kod pacijenata obolelih od raka dobro se podnosi. Zdrave osobe su loše podnosile ponovljenu dvostruku dnevnu dozu od 200 mg posle samo nekoliko dana doziranja. Na osnovu podataka iz ovih ispitivanja, teške neželjene reakcije kao što su dijareja, osip i moguća povećana aktivnost aminotransferaza jetre mogu da se pojave pri primeni doze većih od preporučenih.

Terapija

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je obustaviti primenu leka Inopran i započeti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01XE03

Mehanizam dejstva

Erlotinib je inhibitor tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta/humanog receptora za epidermalni faktor rasta tip 1 (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR koji je poznat i kao HER1). Erlotinib snažno inhibira intracelularnu fosforilaciju EGFR. EGFR je eksprimiran na površini normalnih ćelija i kancerskih ćelija. U nekliničkim modelima, inhibicija EGFR fosfotirozina dovodi do zastoja u rastu ćelija i/ili njihove smrti.

EGFR mutacije mogu dovesti do konstitutivne aktivacije anti-apoptotskih i proliferativnih signalnih puteva. Snažna efikasnost erlotiniba u blokiranju EGFR posredovanih signala, u tumorima pozitivnim na EGFR mutacije, je posledica čvrstog vezivanja erlotiniba za ATP vezujuće mesto u mutiranom domenu EGFR kinaze. Usled blokade nishodnog signala, proliferacija ćelija se zaustavlja i indukuje se ćelijska smrt aktivacijom intrinzičkog puta apoptoze. Primećena je regresija tumora na mišjim modelima sa pojačanom ekspresijom ovih aktivirajućih mutacija EGFR.

Klinička efikasnost

-Prva linija terapije nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC) kod pacijenata sa aktivirajućim mutacijama EGFR (erlotinib primenjen kao monoterapija):

Efikasnost erlotiniba u prvoj liniji terapije pacijenata sa EGFR aktivirajućim mutacijama kod NSCLC pokazana je u randomizovanoj, otvorenoj studiji faze III (ML20650, EURTAC). Ova studija je sprovedena na pacijentima bele rase sa metastatskim ili lokalno uznapedovalim NSCLC-om (stadijum IIIB i IV) koji

prethodno nisu primali hemioterapiju ili drugu sistemska antitumorsku terapiju za svoju uznapredovalu bolest, i koji ispoljavaju mutacije u domenu tirozin kinaze na EGF receptoru (deleciju egzona 19 ili mutaciju egzona 21). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 da primaju erlotinib 150 mg dnevno ili do 4 ciklusa dvostruke hemioterapije na bazi platine.

Primarni parametar praćenja ishoda je bio preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) procenjen od strane istraživača. Rezultati efikasnosti su sumirani u Tabeli 5.

Slika 1. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (*progression-free survival*, PFS), procenjena od strane istraživača u kliničkoj studiji ML20650 (EURTAC) (april, 2012. datum preseka (*cut-off*))

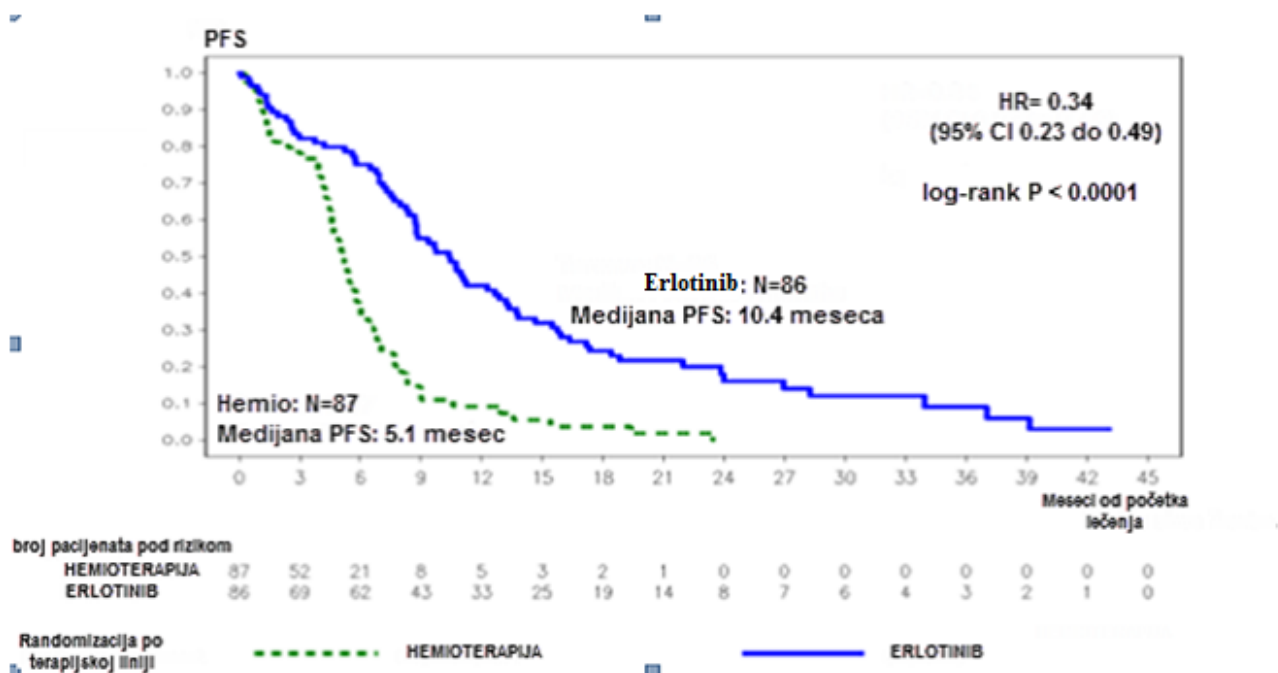


Tabela 5. Rezultati efikasnosti erlotiniba u odnosu na hemioterapiju u kliničkoj studiji ML20650 (EURTAC)

| | | Erlotinib | Hemio- terapija | Hazard ratio (95% CI) | p-vrednost |
|---|--|------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Unapred planirana međuanaliza (sa 35% podataka za OS) (n=153) Datum preseka: Avgust, 2010. | | n=77 | n=76 | | |
| | Primarni parametar praćenja ishoda: preživljavanje bez progresije bolesti (PFS, medijana u mesecima)* Procena istraživača** | 9,4 | 5,2 | 0,42 [0,27-0,64] | p<0,0001 |
| | Nezavisna procena** | 10,4 | 5,4 | 0,47 [0,27-0,78] | p=0,003 |
| | Najbolja ukupna stopa odgovora (CR/PR) | 54,5% | 10,5% | | p<0,0001 |
| | Ukupno preživljavanje (OS) (meseci) | 22,9 | 18,8 | 0,80 [0,47-1,37] | p=0,4170 |

| | | | | | |
|---|---|-------|-------|---------------------|----------|
| Eksplorativna analiza (sa 40% podataka za OS) (n=173) | | n=86 | n=87 | | |
| | PFS (medijana u mesecima), Procena istraživača | 9,7 | 5,2 | 0,37 [0,27-0,54] | p<0,0001 |
| | Najbolja ukupna stopa odgovora (CR/PR) | 58,1% | 14,9% | | p<0,0001 |
| Datum preseka: Januar, 2011. | Ukupno preživljavanje (OS) (meseci) | 19,3 | 19,5 | 1,04 [0,65-1,68] | p=0,8702 |
| Ažurirana analiza (sa 62% podataka za OS) (n=173) | | n=86 | n=87 | | |
| | PFS (medijana u mesecima) | 10,4 | 5,1 | 0,34 [0,23-0,49] | p<0,0001 |
| Datum preseka: April, 2012. | OS*** (meseci) | 22,9 | 20,8 | 0,93 [0,64-1,36] | p=0,7149 |

CR=kompletan odgovor; PR=parcijalni odgovor

* 58%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrtog ishoda je zabeleženo

** Ukupna stopa podudarnosti između ocene istraživača (INV) i nezavisne komisije (IRC) je bila 70%

*** Visoki procenat pacijenata (82%) iz grupe pacijenata na hemioterapiji je prešao u nastavku terapije na inhibitore EGFR tirozin kinaze i svi su oni, izuzev dva pacijenta, nastavili dalje terapiju erlotinibom.

-Terapija održavanja kod pacijenata sa NSCLC nakon prve linije hemioterapije (erlotinib primenjen kao monoterapija):

Efikasnost i bezbednost erlotiniba kao terapije održavanja nakon prve linije hemioterapije u lečenju NSCLC ispitivana je u randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebom kontrolisanoj studiji (BO18192, SATURN). Ova studija sprovedena je na 889 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC kod kojih nije došlo do progresije bolesti nakon primene 4 ciklusa hemioterapije na bazi platine. Pacijenti su bili randomizovani 1:1 da primaju erlotinib 150 mg ili placebo oralno jednom dnevno do progresije bolesti. Primarni parametar praćenja ishoda ispitivanja uključivao je PFS (preživljavanje bez progresije bolesti) kod svih pacijenata. Demografske i karakteristike bolesti pacijenata pri uključivanju u studiju bile su dobro ujednačene između dve ispitivane grupe pacijenata. Pacijenti sa ECOG PS>1, značajnim hepatičkim ili bubrežnim komorbiditetima nisu bili uključeni u studiju.

U ovoj studiji pokazana je korist u pogledu PFS kao primarnog parametra praćenja ishoda studije (HR = 0,71, p <0,0001) i OS kao sekundarnog parametra praćenja ishoda studije (HR = 0,81; p = 0,0088) u ukupnoj populaciji pacijenata. Međutim, najveća je korist zabeležena u prethodno definisanoj eksploratornoj analizi sprovedenoj kod pacijenata sa EGFR aktivirajućim mutacijama (n=49), koja je pokazala značajnu korist u pogledu PFS-a (HR = 0,10; 95% CI, 0,04 – 0,25; p < 0,0001), i HR za ukupno preživljavanje (OS) od 0,83 (95% CI, 0,34 – 2,02). 67% pacijenata koji su primali placebo, iz podgrupe pozitivne na mutaciju EGFR-a, primilo je drugu ili narednu liniju terapije sa inhibitorom EGFR tirozin kinaze (EGFR-TKI).

Studija BO25460 (IUNO) sprovedena je na 643 pacijenta sa uznapredovalim NSCLC čiji tumori nisu imali EGFR aktivirajuće mutacije (deleciju u egzonu 19 ili mutaciju L858R na egzonu 21) i koji nisu doživeli progresiju bolesti nakon četiri ciklusa hemioterapije na bazi platine.

Cilj studije bilo je poređenje ukupnog preživljavanja (OS) terapije održavanja erlotinibom posle prve linije hemioterapije u odnosu na primenu erlotiniba u trenutku progresije bolesti. Primarni parametar praćenja ishoda studije nije postignut. Ukupno preživljavanje (OS) pri primeni erlotiniba kao terapije održavanja posle prve linije hemioterapije nije bilo superiorno u odnosu na OS ostvareno kada je erlotinib primenjen kao druga linija terapije kod pacijenata čiji tumori nisu imali EGFR aktivirajuće mutacije (HR = 1,02; 95% CI,

0,85 – 1,22; $p = 0,82$). Sekundarni parametar praćenja ishoda (PFS) je pokazao da nema razlike između erlotiniba i placeba u terapiji održavanja (HR = 0,94; 95% CI, 0,80 – 1,11; $p = 0,48$).

Na osnovu podataka iz studije BO25460 (IUNO), ne preporučuje se primena erlotiniba za prvu liniju terapije održavanja kod pacijenata bez EGFR aktivirajućih mutacija.

-Terapija NSCLC-a nakon neuspeha primene najmanje jednog hemioterapijskog režima (erlotinib primenjen kao monoterapija):

Efikasnost i bezbednost erlotiniba kao druge/treće linije terapije pokazana je u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (BR.21), koja je obuhvatila 731 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC posle neuspeha primene najmanje jednog hemioterapijskog režima. Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1 da primaju oralno erlotinib 150 mg ili placebo jednom dnevno. Parametri praćenja ishoda ispitivanja uključivali su ukupno preživljavanje, preživljavanje bez progresije bolesti (*progression-free survival*, PFS), stopu odgovora, trajanje odgovora, vreme do pogoršanja simptoma povezanih sa karcinomom pluća (kašalj, dispnea i bol), i bezbednost. Primarni parametar praćenja ishoda bilo je preživljavanje.

Ove dve grupe su bile dobro uravnotežene u pogledu demografskih karakteristika. Oko dve trećine pacijenata bili su muškarci i otprilike jedna trećina je imala pre početka terapije (bazalni nivo) ECOG performans status (PS) od 2, a 9% su imali ECOG PS 3. Devedeset tri procenta pacijenata koji su primali erlotinib i 92% onih koji su primali placebo, prethodno su primali terapiju koja je sadržala platinu, dok je 36% u prvoj, odnosno 37% u drugoj grupi prethodno primalo terapiju taksanima.

Prilagođeni HR (engl. *adjusted hazard ratio*) za smrtni ishod u grupi koja je primala erlotinib, u odnosu na grupu koja je primala placebo, iznosio je 0,73 (95% CI, 0,60 – 0,87) ($p=0,001$). Procenat pacijenata koji su preživeli posle 12 meseci iznosio je 31,2% u grupi koja je primala erlotinib i 21,5% u grupi koja je primala placebo. Medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 6,7 meseci u grupi koja je primala erlotinib (95% CI, 5,5 do 7,8 meseci) u poređenju sa 4,7 meseci u grupi koja je primala placebo (95% CI, 4,1 do 6,3 meseca).

Efekat na ukupno preživljavanje ispitivan je u različitim podgrupama pacijenata. Efekat erlotiniba na ukupno preživljavanje bio je sličan kod pacijenata koji su imali performans status na početku lečenja (ECOG) između 2 i 3 (HR=0,77; 95% CI 0,6-1,0) i 0-1 (HR=0,73; 95% CI 0,6-0,9), muškaraca (HR=0,76; 95% CI 0,6-0,9) i žena (HR=0,80; 95% CI 0,6-1,1), pacijenata mlađih od 65 godina (HR=0,75; 95% CI 0,6-0,9), i starijih pacijenata (HR=0,79; 95% CI 0,6-1,0), pacijenata koji su prethodno primili jedan terapijski režim (HR=0,76; 95% CI 0,6-1,0) i pacijenata koji su primili više od jednog terapijskog režima (HR=0,75; 95% CI 0,6-1,0), pacijenata bele rase (HR=0,79; 95% CI 0,6-1,0) i azijske rase (HR=0,61; 95% CI 0,4-1,0), pacijenata sa adenokarcinomom (HR=0,71; 95% CI 0,6-0,9) i karcinomom skvamoznih ćelija (HR=0,67; 95% CI 0,5-0,9), ali ne i kod pacijenata sa drugim histološkim tipom tumora (HR=1,04; 95% CI 0,7-1,5), pacijenata u četvrtom stadijumu bolesti pri postavljanju dijagnoze (HR=0,92; 95% CI 0,7-1,2), i stadijumu <4 pri postavljanju dijagnoze (HR=0,65; 95% CI 0,5-0,8). Pacijenti koji nikada nisu pušili imali su daleko veću korist od terapije erlotinibom (preživljavanje HR=0,42; 95% CI 0,28-0,64) u poređenju sa onima koji puše ili su pušili (HR=0,87; 95% CI 0,71-1,05).

Kod 45% pacijenata sa poznatim statusom ekspresije EGFR, HR iznosio je 0,68 (95% CI 0,49-0,94) kod pacijenata sa EGFR pozitivnim tumorima i 0,93 (95% CI 0,63-1,36) kod pacijenata sa EGFR-negativnim tumorima (koji su određeni imunohistohemijski korišćenjem EGFR pharmDx kita i koji si definisani kao EGFR-negativni ukoliko je obojeno manje od 10% tumorskih ćelija). Kod preostalih 55% pacijenata sa nepoznatim EGFR statusom ekspresije, HR je iznosio 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Medijana PFS iznosila je 9,7 nedelja u grupi koja je primala erlotinib (95% CI, 8,4 do 12,4 nedelje) u poređenju sa 8,0 nedelja u grupi koja je primala placebo (95% CI, 7,9 do 8,1 nedelja).

Objektivna stopa odgovora po RECIST u grupi koja je primala erlotinib iznosila je 8,9% (95% CI, 6,4 do 12,0). Kod prvih 330 pacijenata stopu odgovora procenila je nezavisna centralna komisija (stopa odgovora 6,2%); a kod 401 pacijenta stopu odgovora procenio je istraživač (stopa odgovora 11,2%).

Medijana trajanje odgovora iznosila je 34,3 nedelje, i kretala se u rasponu između 9,7 do 57,6+ nedelja. Procenat pacijenata koji su ostvarili kompletan odgovor, parcijalan odgovor ili stabilizaciju boleti iznosio je 44,0% u grupi koja je primala erlotinib odnosno 27,5% u grupi koja je primala placebo (p=0,004).

Prednost u preživljavanju sa erlotinibom uočena je takođe i kod pacijenata koji nisu postigli objektivni tumorski odgovor (prema RECIST). Ovo je dokazano HR za smrtni ishod od 0,82 (95% CI, 0,68 do 0,99) među pacijentima čiji je najbolji odgovor bio stabilna bolest ili progresija bolesti.

Primena erlotiniba dovela je do poboljšanja simptoma time što je značajno produženo vreme do pogoršanja kašlja, dispnee i bola, u poređenju sa placebom.

Karcinom pankreasa (erlotinib u kombinaciji sa gemcitabinom u studiji PA.3):

Efikasnost i bezbednost erlotiniba u kombinaciji sa gemcitabinom kao prva linija terapije ispitivane su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim, neresektabilnim ili metastatskim karcinomom pankreasa. Pacijenti su randomizovani da primaju erlotinib ili placebo jednom dnevno, po kontinuiranom rasporedu zajedno sa gemcitabinom i.v. (1000 mg/m², ciklus 1-8., 15., 22., 29., 36. i 43. dana osmonedeljnog ciklusa; ciklus 2 i svi sledeći ciklusi: 1., 8. i 15. dana četvoronedeljnog ciklusa [za odobrene doze i režime doziranja za karcinom pankreasa videti *Sažetak karakteristika leka* za gemcitabin]. Erlotinib ili placebo su uzimani oralno jednom dnevno sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarni parametar praćenja ishoda je bilo ukupno preživljavanje.

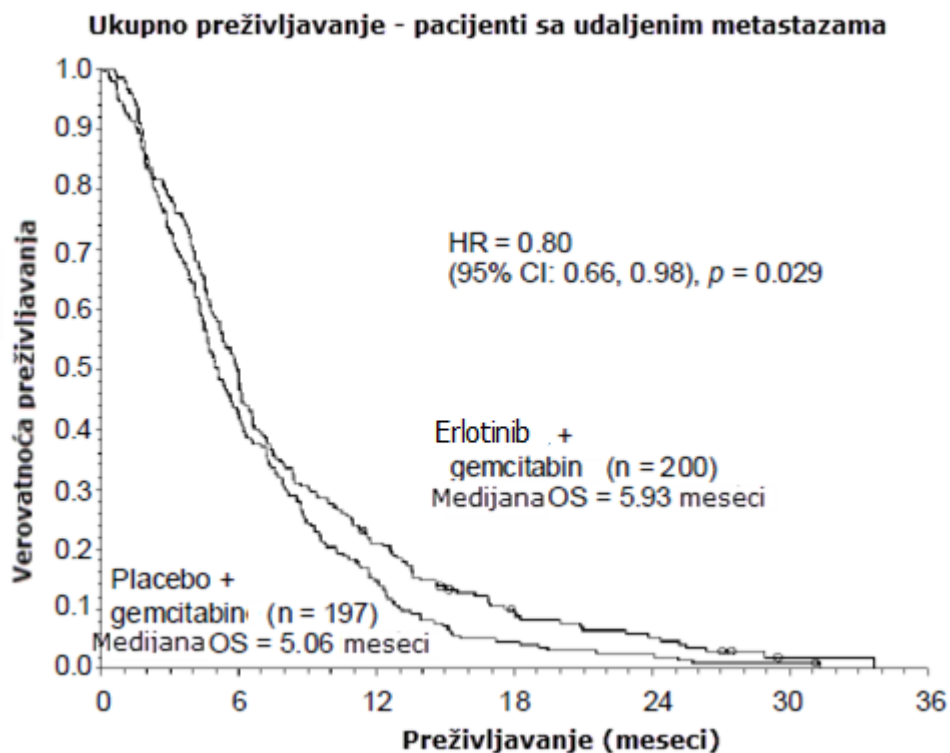
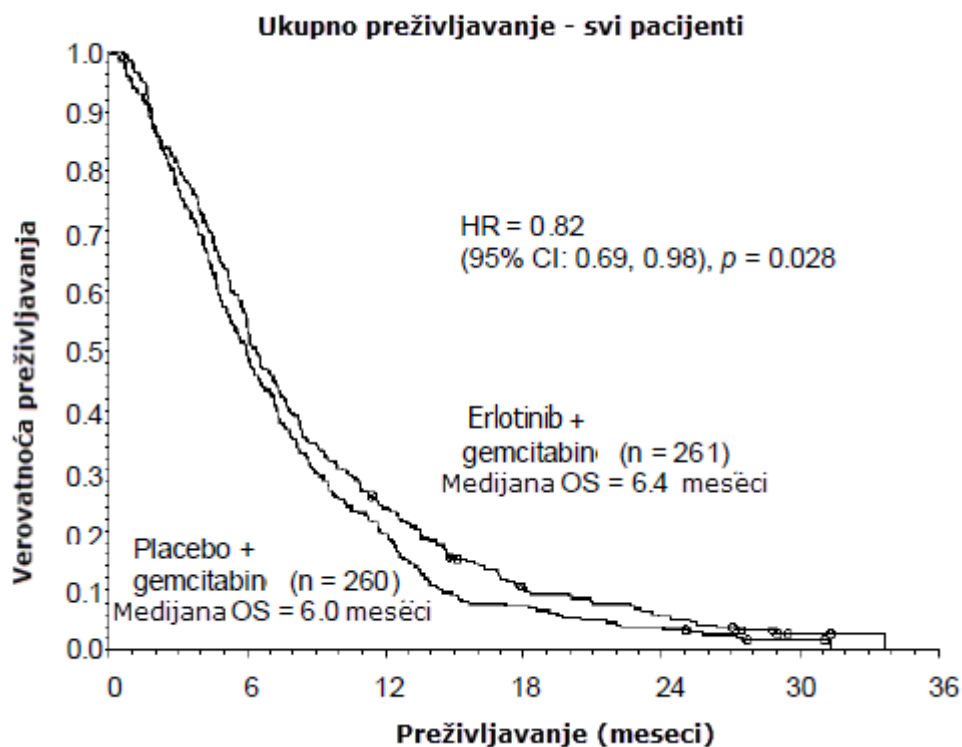
Obe terapijske grupe bile su usklađene po demografskim parametrima i opštim osobinama bolesti (100 mg erlotiniba plus gemcitabin u poređenju sa placebo plus gemcitabin), osim što je u grupi erlotinib/gemcitabin bilo neznatno više žena u poređenju sa grupom placebo/gemcitabin:

| Pre početka terapije | Erlotinib | Placebo |
|---|-----------|---------|
| Žena | 51% | 44% |
| Početni ECOG performans status (PS) = 0 | 31% | 32% |
| Početni ECOG performans status (PS) = 1 | 51% | 51% |
| Početni ECOG performans status (PS) = 2 | 17% | 17% |
| Metastatska bolest pre početka terapije | 77% | 76% |

Preživljavanje je procenjivano u ITT populaciji (*intent to treat* - predviđenoj za lečenje), na osnovu podataka o preživljavanju dobijenih praćenjem. Rezultati su prikazani u sledećoj tabeli (rezultati grupe sa metastazama i lokalno uznapredovalom bolešću izvedeni su iz eksploratorne analize podgrupa).

| Ishod | Erlotinib (meseći) | Placebo (meseći) | Δ (meseći) | Δ CI | HR | HR CI | p-vrednost |
|--|--------------------|------------------|------------|------------|------|-----------|------------|
| Ukupna populacija | | | | | | | |
| Medijana ukupnog preživljavanja | 6,4 | 6,0 | 0,41 | -0,54-1,64 | 0,82 | 0,69-0,98 | 0,028 |
| Srednja vrednost ukupnog preživljavanja | 8,8 | 7,6 | 1,16 | -0,05-2,34 | | | |
| Populacija sa metastazama | | | | | | | |
| Medijana ukupnog preživljavanja | 5,9 | 5,1 | 0,87 | -0,26-1,56 | 0,80 | 0,66-0,98 | 0,029 |
| Srednja vrednost ukupnog preživljavanja | 8,1 | 6,7 | 1,43 | 0,17-2,66 | | | |
| Populacija sa lokalno uznapredovalom bolešću | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|------|------|------|------------|------|-----------|-------|
| Medijana ukupnog preživljavanja | 8,5 | 8,2 | 0,36 | -2,43-2,96 | 0,93 | 0,65-1,35 | 0,713 |
| Srednja vrednost ukupnog preživljavanja | 10,7 | 10,5 | 0,19 | -2,43-2,69 | | | |



Post-hoc analiza je pokazala da su pacijenti sa povoljnim kliničkim statusom na početku ispitivanja (nizak intenzitet bola, dobar kvalitet života i dobar PS) imali više koristi od erlotiniba. Ova korist uglavnom proizilazi iz prisustva bola niskog intenziteta.

Post-hoc analiza je takođe pokazala da su pacijenti koji su primali erlotinib i kod kojih se pojavio osip, imali duže ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima kod kojih se nije razvio osip (medijana ukupnog preživljavanja 7,2 meseca u poređenju sa 5 meseci, HR: 0,61). 90% pacijenata koji su primali erlotinib razvilo je osip u prva 44 dana. Medijana vremena do pojave osipa iznosila je 10 dana.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja erlotiniba u svim podgrupama pedijatrijske populacije u indikacijama nemikrocelularni karcinom pluća i karcinom pankreasa. (videti odeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Nakon oralne primene, erlotinib postiže maksimalne koncentracije u plazmi otprilike 4 časa nakon oralnog uzimanja leka. U studiji na zdravim dobrovoljcima, apsolutna bioraspoloživost procenjena je na 59%. Izloženost leku posle oralne primene se može povećati ako se lek uzima sa hranom.

Distribucija:

Erlotinib ima prosečan prividni volumen distribucije od 232 L i distribuira se i u tumorsko tkivo kod ljudi. U jednoj studiji na 4 pacijenta (3 sa nemikrocelularnim karcinomom pluća /NSCLC/ i 1 sa karcinomom larinksa) koji su primali dnevne oralne doze od 150 mg erlotiniba, uzorci tumora uzeti hirurškom ekscizijom 9. dana terapije pokazali su da je u proseku koncentracija erlotiniba u tumorskom tkivu iznosila 1185 nanograma/g tkiva. Ovo odgovara ukupnom proseku od 63% (raspon 5-161%) maksimalnih koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže. Primarni aktivni metaboliti bili su prisutni u tumoru u koncentracijama koje su u proseku iznosile 160 nanograma/g tkiva, što odgovara ukupnom proseku od 113% (raspon 88-130%) maksimalnih izmerenih koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 95%. Erlotinib se vezuje za serumski albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein (AAG).

Biotransformacija:

Kod ljudi erlotinib se metaboliše u jetri posredstvom enzima citohroma, i to prvenstveno CYP3A4 i u manjoj meri CYP1A2. Ekstrahepatički metabolizam putem CYP3A4 u crevima, CYP1A1 u plućima, i 1B1 u tumorskom tkivu potencijalno doprinosi metaboličkom klirensu erlotiniba.

Identifikovana su tri glavna metabolička puta: 1) O-demetilacija bilo jednog ili oba bočna lanca posle čega sledi oksidacija do karboksilne kiseline; 2) oksidacija acetilenskog dela posle čega sledi hidroliza do aril karboksilne kiseline; i 3) aromatična hidroksilacija fenil-acetilenskog dela. Primarni metaboliti OSI-420 i OSI-413 erlotiniba dobijeni su putem O-demetilacije bilo kojeg bočnog lanca i imaju aktivnost uporedivu sa erlotinibom u pretkliničkim *in vitro* analizama i *in vivo* tumorskim modelima. Oni su u plazmi prisutni u nivoima koji su <10% erlotiniba i imaju sličnu farmakokinetiku kao i erlotinib.

Eliminacija:

Erlotinib se najvećim delom eliminiše u vidu metabolita putem fecesa (>90%), dok renalna eliminacija čini samo mali deo (približno 9%) oralno primenjene doze. Manje od 2% oralno primenjene doze eliminiše se u nepromenjenom obliku. Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena na 591 pacijentatu koji je primao samo erlotinib pokazuje srednji prividni klirens od 4,47 L/sat i medijanu poluvremena eliminacije od 36,2 sata. Prema tome, očekivano vreme do postizanja ravnotežnih koncentracija u plazmi iznosi približno 7-8 dana.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata:

Populaciona farmakokinetička analizaje pokazala da nije utvrđen klinički značajan odnos između predviđenog prividnog klirensa i starosti pacijenta, telesne mase, pola i etničke pripadnosti. Faktori vezani za pacijenta, koji su u korelaciji sa farmakokinetikom erlotiniba su: ukupni bilirubin u serumu, AAG (alfa kiseli

glikoprotein) i pušenje. Povećane koncentracije ukupnog bilirubina i AAG u serumu povezane su sa smanjenim klirensom erlotiniba. Klinički značaj ovih razlika nije razjašnjen. Međutim, pušači imaju ubrzani klirens erlotiniba. Ovo je potvrđeno u farmakokinetičkoj studiji, na zdravim ispitanicima, nepušačima i pušačima cigareta koji su dobili jednokratnu dozu od 150 mg erlotiniba. Geometrijska sredina C_{max} je bila 1056 nanograma/mL u grupi nepušača i 689 nanograma/mL u grupi pušača sa prosečnim odnosom pušači-nepušači 65,2% (95% CI: 44,3 do 95,9, $p=0,031$). Geometrijska sredina PIK_{0-inf} je bila 18726 nanograma·h/mL u grupi nepušača i 6718 nanograma·h/mL u grupi pušača sa prosečnim odnosom od 35,9% (95% CI: 23,7 do 54,3, $p<0,0001$). Geometrijska sredina C_{max} je bila 288 nanograma/mL u grupi nepušača i 34,8 nanograma/mL kod pušača sa odnosom 12,1% (95% CI: 4,82 do 30,2, $p=0,0001$).

U pivotalnoj NSCLC studiji faze III, pušači su ostvarili koncentraciju erlotiniba u plazmi neposredno pred primenu naredne doze, u stanju ravnoteže, od 0,65 mikrograma/mL ($n=16$), što je bilo približno 2 puta manje u odnosu na bivše pušače ili pacijente koji nikad nisu pušili (1,28 mikrograma/mL, $n=108$). Ovaj efekat je bio udružen sa povećanjem od 24% u prividnom plazma klirensu erlotiniba. U studiji faze I, povećanje doze kod NSCLC pacijenata, pušača, farmakokinetička analiza, u stanju ravnoteže, je ukazala na dozno proporcionalno povećanje u izloženosti erlotinibu kada je doza erlotiniba povećana sa 150 mg do maksimalne podnošljive doze od 300 mg. Koncentracija u plazmi neposredno pred primenu naredne doze u stanju ravnoteže pri dozi od 300 mg kod pušača, u ovoj studiji, iznosila je 1,22 mikrograma/mL ($n=17$).

Na osnovu rezultata farmakokinetičkih studija, pacijentima koji puše treba savetovati da prestanu sa pušenjem dok su na terapiji erlotinibom, budući da pušenje smanjuje koncentracije erlotiniba u plazmi.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, izgleda da prisustvo opioda pojačava izloženost za oko 11%.

Jedna druga populaciona farmakokinetička analiza sprovedena je da bi se uključili podaci o erlotinibu dobijeni na 204 pacijenta sa karcinomom pankreasa koji su primali erlotinib plus gemcitabin. Ova analiza je pokazala da su kovarijanse koje utiču na klirens erlotiniba kod pacijenata sa karcinomom pankreasa veoma slične onima koje su već zabeležene u prethodnim farmakokinetičkim analizama monoterapije. Nisu utvrđeni bilo kakvi novi efekti kovarijansi. Istovremeno davanje gemcitabina nije imalo nikakav efekat na plazma klirens erlotiniba.

Pedijatrijska populacija: Nisu sprovedena posebna ispitivanja na pedijatrijskim pacijentima.

Gerijatrijska populacija: Nisu sprovedena posebna ispitivanja na starijim pacijentima.

Oštećena funkcija jetre: Erlotinib se primarno eliminiše putem jetre. Kod pacijenata sa solidnim tumorima i umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor 7-9), geometrijska sredina PIK_{0-t} i C_{max} erlotiniba je bila 27000 nanograma·h/mL i 805 nanograma/mL, redom, u poređenju sa 29300 nanograma·h/mL i 1090 nanograma/mL kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre. U studiji su bili uključeni i pacijenti sa primarnim karcinomom u jetri ili metastazama u jetri. Iako je C_{max} bila statistički značajno niža kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom jetre, ova razlika se ne smatra klinički značajnom. Nema podataka o uticaju teške disfunkcije jetre na farmakokinetiku erlotiniba. U populacionim farmakokinetičkim analizama, povišene koncentracije ukupnog bilirubina u serumu bile su povezane sa smanjenim klirensom erlotiniba.

Oštećena funkcija bubrega: Erlotinib i njegovi metaboliti se ne izlučuju u značajnoj meri putem bubrega, pošto se manje od 9% pojedinačne doze izluči urinom. U populacionim farmakokinetičkim analizama nije uočen klinički značajan odnos između klirensa erlotiniba i klirensa kreatinina, ali nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina manjim od 15 mL/min.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti hronične primene zabeleženi kod najmanje jedne životinjske vrste ili u studiji, uključuju promene na rožnjači (atrofija, ulceracije), koži (degeneracija i inflamacija folikula, crvenilo, i alopecija), jajnicima (atrofija), jetri (nekroza jetre), bubrezima (bubrežna papilarna nekroza i tubularna dilatacija) i gastrointestinalnom traktu (usporeno pražnjenje želuca i dijareja). Parametri eritrocita bili su sniženi, dok su

leukociti, prvenstveno neutrofil, bili povišeni. Zabeleženo je povećanje ALT, AST i bilirubina povezano sa terapijom. Ovi nalazi su zabeleženi pri izloženostima značajno nižim od relevantnih kliničkih izloženosti.

Na osnovu mehanizma dejstva, erlotinib bi mogao biti teratogen. Podaci iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića u dozama koje su blizu maksimalne podnošljive doze i/ili dozama toksičnim za majku, pokazali su reproduktivnu toksičnost (embriotoksičnost kod pacova, resorpciju embriona i fetotoksičnost kod kunića) i razvojnu toksičnost (smanjenje rasta mladunaca i preživljavanje pacova), ali nisu pokazali teratogenost niti smanjenje plodnosti. Ovi nalazi su zabeleženi pri klinički relevantnim koncentracijama leka.

Konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti erlotiniba su dala negativan rezultat. Dvogodišnja ispitivanja karcinogenosti erlotiniba sprovedena na pacovima i miševima su dala negativan rezultat sve do izloženosti koje prevazilaze terapijsku izloženost kod ljudi (do 2 odnosno 10 puta više, redom, bazirano na C_{max} i/ili PIK).

Zabeležena je blaga fototoksična reakcija na koži pacova nakon izlaganja UV zračenju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Magnezijum-stearat (E470b).

Omotač tablete

Polivinil-alkohol (E1203);
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3350 (E1521);
Talk (E553b);
Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1), tip A;
Natrijum-hidrogenkarbonat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Aluminijum – OPA/Alu/PVC blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema specijalnih zahteva za odlaganje.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.

Pašnjačka bb, Barice, Plandište

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Inopran, film tablete, 30 x (25mg) 515-01-02714-16-001

Inopran, film tablete, 30 x (100mg) 515-01-02715-16-001

Inopran, film tablete, 30 x (150mg) 515-01-02716-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.08.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2017.