

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Erlotinib Mylan, 100 mg, film tablete

Erlotinib Mylan, 150 mg, film tablete

INN: erlotinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Erlotinib Mylan, 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.

Erlotinib Mylan, 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.

Erlotinib Mylan, 100 mg, film tablete

Bele do žućkaste, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "100" na jednoj strani. Prečnik tablete je 8,9 mm ± 5%.

Erlotinib Mylan, 150 mg, film tablete

Bele do žućkaste, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "150" na jednoj strani. Prečnik tablete je 10,5 mm ± 5%.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

Lek Erlotinib Mylan 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 (eng. *switch maintenance*).

Lek Erlotinib Mylan je takođe indikovano u lečenju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC nakon neuspeha bar jednog prethodnog hemioterapijskog režima. Kod pacijenata sa tumorima bez aktivirajućih mutacija EGFR, lek Erlotinib Mylan je indikovano kada se drugi vidovi terapije ne smatraju pogodnim.

Prilikom propisivanja leka Erlotinib Mylan, treba uzeti u obzir i faktore povezane sa produženim preživljavanjem.

Kod pacijenata sa tumorima koji ne ekspresiraju 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 Erlotinib Mylan je u kombinaciji sa gemcitabinom indikovano za lečenje obolelih od metastatskog karcinoma pankreasa.

Prilikom propisivanja leka Erlotinib Mylan, 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 Erlotinib Mylan treba da nadzire lekar sa iskustvom u primeni antikancerske terapije.

Doziranje

Pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (eng. *Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC*):
Treba uraditi testiranje na EGFR mutaciju u skladu sa odobrenim indikacijama (videte odeljak 4.1).

Preporučena dnevna doza leka Erlotinib Mylan je 150 mg, a uzima se najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon obroka.

Pacijenti sa karcinomom pankreasa

Preporučena dnevna doza leka Erlotinib Mylan iznosi 100 mg, a uzima se najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon obroka, u kombinaciji sa gemcitabinom (videti indikaciju karcinom pankreasa u Sažetak karakteristika leka za gemcitabin). Kod pacijenata kod kojih se osip ne razvije u prvih 4-8 nedelja terapije, dalje lečenje lekom Erlotinib Mylan 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 Erlotinib Mylan je dostupan u jačinama od 100 mg i 150 mg. Lek Erlotinib Mylan nije dostupan u jačinama od 25 mg i 50 mg. Za ove jačine treba uzeti drugi lek koji je dostupan na tržištu Republike Srbije.

Pri istovremenoj primeni supstrata i modulatora CYP3A4, može biti potrebno 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 Erlotinib Mylan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Ako se pojave teške neželjene reakcije treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije lekom Erlotinib Mylan. Bezbednost i efikasnost primene erlotiniba nisu ispitivane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (AST/SGOT i ALT/SGPT >5 x GGN, gornje granice normalnih vrednosti). Upotreba leka Erlotinib Mylan se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije 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 normalnih vrednosti). Na osnovu farmakokinetičkih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2). Upotreba leka Erlotinib Mylan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene erlotiniba u odobrenim indikacijama nisu ispitivane kod pacijenata mlađih od 18 godina. Primena leka Erlotinib Mylan kod pedijatrijskih pacijenata se ne preporučuje.

Pušači

Pokazano je da pušenje cigareta smanjuje izloženost erlotinibu za 50-60%. Maksimalna podnošljiva doza leka Erlotinib Mylan kod NSCLC pacijenta koji su pušači iznosi 300 mg. Kod pacijenata koji nastave da puše, doza od 300 mg u poređenju sa preporučenom dozom od 150 mg nije pokazala poboljšanu efikasnost u drugoj liniji lečenja nakon neuspešne hemioterapije. Podaci o bezbednosti doza od 300 mg i 150 mg su bili uporedivi; međutim, kod pacijenata koji su primali višu dozu erlotiniba zabeleženo je brožčano povećanje incidence osipa, intesticijalne bolesti pluća i dijareje. Aktivnim pušačima treba savetovati da prestanu sa pušenjem (videti odeljke 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

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 razmatra upotreba leka Erlotinib Mylan, kao prve linije terapije ili kao terapije održavanja za lokalno uznapredovali ili metastatskim NSCLC, važno je da se kod pacijenta utvrdi status EGFR mutacije.

Potrebno je uraditi validiran, robustan, pouzdan i osetljiv test, koji ima unapred određen prag za pozitivan rezultat i koji je dokazano koristan za utvrđivanje statusa EGFR mutacije, koristeći ili tumorsku DNK dobijenu iz uzorka tkiva ili cirkulišuću slobodnu DNK (engl. *circulating free, cf*) dobijenu iz uzorka krvi (plazme), u skladu sa lokalnom medicinskom praksom.

Ako se radi test sa plazmatskom cfDNK i dobije negativan rezultat na aktivirajuće mutacije, kad god je moguće treba uraditi i test na uzorku tumorskog tkiva zbog mogućeg lažno negativnog rezultata testa na uzorku plazme.

Pušači

Pacijentima koji puše treba savetovati da prestanu, budući da koncentracije erlotiniba u plazmi pušača manja u poređenju sa nepušačima. Smanjenje može biti klinički značajno (videti odeljke 4.2, 4.5, 5.1 i 5.2).

Intersticijalna bolest pluća

Slučajevi slični intersticijalnoj bolesti pluća (eng. *Interstitial Lung Disease, ILD*), 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 i u grupi koja je primala placebo i u grupi koja je primala erlotinib. U meta analizi randomizovano kontrolisanih kliničkih studija sa pacijentima sa NSCLC (izuzev studije faze I i studije faze II sa jednom grupom usled nedostatka kontrolnih grupa) incidence pojave slučajeva sličnih ILD-u je bila 0,9% kod pacijenata koji su primili erlotinib u poređenju sa 0,4% kod pacijenata u kontrolnoj grupi. U kliničkoj studiji kod pacijenata sa

karcinomom pankreasa, incidencija oboljenja sličnog 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 distres sindrom (ARDS), alveolitis i infiltracija pluća. Simptomi su počeli da se ispoljavaju od nekoliko dana do nekoliko meseci od početka lečenja erlotinibom. Učestali su bili i ometajući faktori (eng. *confounding factors*) ili doprinoseći faktori (eng. *contributing factors*), 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 studijama sprovedenim 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 insuficijencija bubrega

Dijareja (uključujući veoma retke slučajeve sa fatalnim ishodom) se pojavila kod približno 50% pacijenata na terapiji erlotinibom, 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 erlotinibom treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće mere u cilju lečenja dehidracije (videti odeljak 4.8). Prijavljeni su retki slučajevi hipokalemije i insuficijencije bubrega (uključujući smrtno slučajeve). Neki slučajevi su bili 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 (pogotovo istovremena hemioterapija ili primena drugih lekova, simptomi ili oboljenja ili druga predisponirajuća stanja, uključujući i starije životno doba) terapiju erlotinibom treba prekinuti i sprovesti adekvatne mere, u cilju intenzivne rehidracije pacijenta intravenskim putem. Dodatno, kod pacijenata koji su pod rizikom od dehidracije treba pratiti funkciju bubrega i elektrolite u serumu, uključujući kalijum.

Hepatitis, insuficijencija jetre

Prijavljeni su retki slučajevi insuficijencije jetre (uključujući one sa smrtnim ishodom) tokom primene erlotiniba. Ometajući faktori uključivali su prethodno postojeća oboljenja jetre ili istovremenu primenu hepatotoksičnih lekova. Stoga, kod ovakvih pacijenata, treba razmotriti periodično testiranje funkcija jetre. Terapiju erlotinibom treba prekinuti ukoliko su promene funkcije jetre teške (videti odeljak 4.8). Ne preporučuje se primena leka Erlotinib Mylan kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre.

Gastrointestinalne perforacije

Pacijenti koji primaju lek Erlotinib Mylan imaju povećan rizik od razvoja gastrointestinalne perforacije, koja je uočena povremeno (uključujući neke slučajeve sa smtnim 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. Terapiju lekom Erlotinib Mylan 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 sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Lečenje lekom Erlotinib Mylan treba trajno ili privremeno prekinuti kod pacijenata kod kojih se jave teške bulozne, vezikularne 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 na nivou 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 Erlotinib Mylan treba Privremeno ili trajno prekinuti. U slučaju dijagnoze keratitisa, treba pažljivo proceniti odnos između koristi i rizika od daljeg nastavka terapije. Potreban je oprez pri primeni leka Erlotinib Mylan kod pacijenata koji su imali keratitis, ulcerozni keratitis ili teži oblik suvog oka u anamnezi. Primena kontaktnih sočiva takođe je faktor rizika za pojavu keratitisa ili ulceracija. Tokom primene leka Erlotinib Mylan, 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 povećane toksičnosti. Istovremenu terapiju erlotiniba sa lekovima ovog tipa treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Druge vrste interakcija

Osobina erlotiniba je smanjena rastvorljivost pri vrednostima pH većim od 5. Lekovi koji menjaju pH vrednost u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta, kao inhibitori protonske pumpe, H₂ antagonisti i antacidi, mogu promeniti rastvorljivost erlotiniba, a time i njegovu biološku raspoloživost. Povećanje doze leka Erlotinib Mylan 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 Erlotinib Mylan neophodna i primena antacida, tada ih treba uzimati najmanje 4 sata pre ili 2 sata nakon primene dnevne doze leka Erlotinib Mylan.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Film tablete leka Erlotinib Mylan sadrže laktozu i natrijum.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju uzimati ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je "bez natrijuma".

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*.

Fiziološki značaj snažne inhibicije CYP1A1 nije poznat 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 tome, 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 ciprofloksacin 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 Erlotinib Mylan nije menjala klirens prototipnih supstrata CYP3A4, midazolama i eritromicina, ali se dešavalo da smanji biorasploživost oralno primenjenog midazolama za 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 povećane koncentracije bilirubina u serumu, pa je potreban oprez pri lečenju.

Erlotinib se kod ljudi metaboliše u jetri posredstvom hepatičkih citohroma, prvenstveno CYP3A4 i u manjoj meri CYP1A2. Ekstrahepatički 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 povećanja 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, itraconazolom, 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), kao snažnog induktora CYP3A4, dovelo je smanjenja medijane vrednosti PIK erlotiniba za 69%. Istovremena primena rifampicina sa pojedinačnom dozom od 450 mg leka Erlotinib Mylan dovela je do srednje izloženosti erlotinibu (PIK) od 57,5% izloženosti nakon pojedinačne doze od 150 mg leka Erlotinib Mylan bez rifampicina. Stoga potrebno je izbegavati istovremenu primenu leka Erlotinib Mylan sa CYP3A4 induktorima. Za pacijente koji zahtevaju istovremeno lečenje lekom Erlotinib Mylan 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, kad god je to moguće.

Erlotinib i kumarinski antikoagulansi

Kod pacijenata koji su lečeni lekom Erlotinib Mylan prijavljene su interakcije sa kumarinskim antikoagulantima, uključujući varfarin, koje su dovele do povećanja INR-a (*International Normalized Ratio*) 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 Erlotinib Mylan i statina može da poveća mogućnost razvoja miopatije indukovane statinima, uključujući rabdomiolizu, što je retko zabeleženo.

Erlotinib i pušači

Rezultati ispitivanja farmakokinetičke interakcije kod pušača nepušača su pokazali da pušenje značajno smanjuje, 2,8-, 1,5- i 9 puta vrednosti PIK_{inf}, C_{max} i koncentracije u plazmi nakon 24 sata, nakon primene leka Erlotinib Mylan 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 Erlotinib Mylan, jer u suprotnom može doći do smanjenja koncentracija erlotiniba u plazmi. Prema podacima CURRENTS ispitivanja, nije bilo dokaza da je korist lečenja kod aktivnih pušača veća pri primeni veće doze erlotiniba (300 mg) nego pri primeni preporučene doze od 150 mg. Podaci o bezbednosti doza od 300 mg i 150 mg su bili uporedivi; međutim, kod pacijenata koji su primali veću dozu erlotiniba zabeleženo je brožčano povećanje incidence osipa, intesticijalne bolesti pluća i dijareje (videti odeljke 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

Erlotinib i inhibitori P-glikoproteina

Erlotinib je supstrat za P-glikoprotein, transporteraza 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. toksična oštećenja CNS-a nisu utvrđene. U svim ovim situacijama potreban je oprez.

Erlotinib i lekovi koji menjaju pH

Karakteristika erlotiniba je smanjena rastvorljivost pri vrednostima pH većim od 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 protonске 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 Erlotinib Mylan 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 Erlotinib Mylan prilikom istovremene primene sa ovim lekovima verovatno neće nadoknaditi gubitak izloženosti leku. Međutim, kada se doze rasporede tako da se lek Erlotinib Mylan primenjuje 2 sata pre ili 10 sati nakon primene ranitidina, koji se daje dva puta dnevno u dozi do 150 mg, izloženost erlotinibu [PIK] i maksimalna koncentracija [C_{max}] smanjene su samo za 15% odnosno za 17%. Uticaj antacida na resorpciju erlotiniba nije ispitivan ali resorpcija može biti narušena, što dovodi do manjih koncentracija u plazmi. Ukratko, kombinacija erlotiniba i inhibitora protonске pumpe bi trebalo da se izbegava. Ukoliko je primena antacida neophodna tokom terapije lekom Erlotinib Mylan, trebalo bi ih uzeti najmanje 4 sata pre ili 2 sata nakon dnevne doze leka Erlotinib Mylan. Ukoliko se razmatra upotreba ranitidina, trebalo bi rasporediti doziranje tako da lek Erlotinib Mylan treba uzeti najmanje 2 sata pre ili 10 sati nakon primene doze ranitidina.

Erlotinib i gemcitabin

U 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 ukupnih vrednosti platine PIK_{0-48} 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 primenjen u kombinaciji sa kapecitabinom, došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti PIK-a erlotiniba i graničnog povećanja 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 bortezomib, utiču na efekte inhibitora EGFR (eng. *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 adekvatni 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 povećanu embriofetalnu smrtnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću dok su na terapiji lekom Erlotinib Mylan. Tokom terapije lekom Erlotinib Mylan treba sprovoditi odgovarajuće kontraceptivne mere 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 majčino mleko. Nisu sprovedena ispitivanja kojim bi se procenio uticaj erlotiniba na stvaranje mleka ili njegova prisutnost u majčinom mleku. Budući da potencijalna opasnost po odojče nije poznata, majkama treba savetovati da ne doje dok su na terapiji lekom Erlotinib Mylan i najmanje 2 nedelje nakon primene poslednje doze ovog leka.

Plodnost

Studije na životinjama su pokazale da nema dokaza o oštećenju fertiliteta. Međutim, štetan uticaj na plodnost se ne može isključiti, jer su studije na životinjama pokazale uticaj na reproduktivne parametre (vidi 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 upravljanja vozilima i rukovanja mašinama; međutim, erlotinib se ne povezuje sa smanjenjem mentalnih sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Procena bezbednosti erlotiniba se zasniva na podacima dobijenim od više od 1500 pacijenata na terapiji najmanje jednom dozom od 150 mg erlotiniba u monoterapiji i više od 300 pacijenata koji su primili erlotinib u dozi od 100 mg ili 150 mg, u kombinaciji sa gemcitabinom.

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima primene erlotiniba u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemioterapijom sažeto je prikazana u Tabeli 1 prema stepenu toksičnosti u skladu sa Zajedničkim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (NCI-CTC - engl. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*). Prikazane neželjene reakcije su one koje su prijavljene kod najmanje 10% (u erlotinib grupi) pacijenata i javljale su se češće ($\geq 3\%$) kod pacijenata na terapiji erlotinibom nego u grupi za poređenje. Ostale neželjene reakcije, uključujući one iz drugih ispitivanja, sažeto su prikazane u Tabeli 2.

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja (Tabela 1) su prikazane u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju se zasniva na sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

Nemikrocelularni karcinom pluća (primena erlotiniba kao monoterapije)

Prva linija terapije pacijenata sa EGFR mutacijama

U otvorenom, randomizovanom ispitivanju faze III (ML20650) sprovedenom sa 154 pacijenta, bezbednost erlotiniba u prvoj liniji terapije pacijenata sa NSCLC i EGFR aktivirajućim mutacijama procenjena je na 75 pacijenata; kod ovih pacijenata nisu uočeni novi bezbednosni signali.

Najčešće uočene neželjene reakcije kod pacijenata na terapiji erlotinibom u studiji ML20650 bile su osip i dijareja (bilo kog stepena u 80% odnosno 57% pacijenata), u najvećem broju slučajeva stepena težine 1/2 koje su mogle biti rešene bez medicinske intervencije. Osip i dijareja trećeg stepena javili su se kod 9% odnosno 4% pacijenata. Nisu uočeni osip ili dijareja četvrtog stepena. I osip i dijareja doveli su do obustave terapije erlotinibom u 1% pacijenata. Prilagođavanje doze (privremeni prekid ili smanjenje doze) zbog osipa

i dijareje bili su potrebni kod 11% odnosno 7% pacijenata.

Terapija održavanja

U druga dva dvostruko slepa, randomizovana, placebo kontrolisana ispitivanja faze III BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO) erlotinib je primenjen kao terapija održavanja nakon prve linije hemioterapije. Ove studije sprovedene su sa ukupno 1532 pacijenta sa uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim NSCLC nakon prve linije standardne hemioterapije zasnovane na platini, nisu uočeni novi bezbednosni signali.

Najčešće uočene neželjene reakcije kod pacijenata na terapiji erlotinibom u studijama BO18192 i BO25460 bile su osip (BO18192: svi stepeni 49,2%; 3. stepen 6,0%; BO25460: svi stepeni 39,4%; 3. stepen 5,0%) i dijareja (BO18192: svi stepeni 20,3%; 3. stepen 1,8%; BO25460: svi stepeni 24,2%; 3. stepen 2,5%). Ni u jednoj od studija nisu uočeni osip ili dijareja četvrtog stepena. U studiji BO18192 osip i dijareja doveli su do obustave terapije erlotinibom kod 1% odnosno <1% pacijenata, dok u okviru studije BO25460 nije bilo slučajeva obustave zbog osipa ili dijareje. Prilagođavanje doze (privremeni prekid ili smanjenje doze) zbog osipa i dijareje bili su potrebni kod 8,3% odnosno 3% pacijenata u studiji BO18192 i 5,6% odnosno 2,8% pacijenata u studiji BO25460.

Druga i dalje linije terapije

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). Većina neželjenih reakcija su bila težine stepena ½ i ove neželjene reakcije su prolazile bez posebnog lečenja. Osip i dijareja stepena 3/4 javili su se kod 9% odnosno 6% pacijenata koji su lečeni erlotinibom, 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, kožni osip 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 upotreba zaštitne kreme sa odgovarajućim faktorom (npr. mineralnog sastava).

Karcinom pankreasa (primena erlotiniba istovremeno sa gemcitabinom)

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u pivotalnom ispitivanju PA.3 pacijenata sa karcinomom pankreasa na terapiji erlotinibom (u dozi od 100 mg) i gemcitabinom bile su umor, osip i dijareja. U grupi koja je primala erlotinib i gemcitabin osip i dijareja stepena 3/4 bili su prijavljeni kod po 5% pacijenata. Medijana vremena do pojave osipa i dijareje bilo je 10 odnosno 15 dana. Zbog osipa i dijareje bilo je neophodno smanjenje doze kod po 2% pacijenata, a do obustava terapije je bila neophodna kod do 1% pacijenata na terapiji erlotinibom i gemcitabinom.

Tabela 1 - Neželjene reakcije koje se javljaju kod $\geq 10\%$ pacijenata u ispitivanjima BR.21 (terapija erlotinibom) i PA.3 (terapija erlotinibom i gemcitabinom) i neželjene reakcije koje se javljaju češće ($\geq 3\%$) u poređenju sa placebo u ispitivanjima BR.21 (terapija erlotinibom) i PA.3 (terapija erlotinibom i gemcitabinom)

NCI-CTC gradus	Erlotinib (BR.21) N=485			Erlotinib (PA.3) N=259			Kategorija najveće učestalosti
	Bilo koji stepen	3	4	Bilo koji stepen	3	4	
MedDRA preporučeni izrazi	%	%	%	%	%	%	
<i>Infekcije i infestacije</i> Infekcija*	24	4	0	31	3	<1	veoma česta
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i> Anoreksija Smanjenje telesne mase	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	veoma česta veoma česta

<i>Poremećaji oka</i>							
Keratokonjunktivitis sika	12	0	0	-	-	-	veoma česta
Konjunktivitis	12	<1	0	-	-	-	veoma česta
<i>Psijatrijski poremećaji</i>							
Depresija	-	-	-	19	2	0	veoma česta
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>							
Neuropatija	-	-	-	13	1	<1	veoma česta
Glavobolja	-	-	-	15	<1	0	veoma česta
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>							
Dispnea	41	17	11	-	-	-	veoma česta
Kašalj	33	4	0	16	0	0	veoma česta
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>							
Dijareja**	54	6	<1	48	5	<1	veoma česta
Mučnina	33	3	0	-	-	-	veoma česta
Povraćanje	23	2	<1	-	-	-	veoma česta
Stomatitis	17	<1	0	22	<1	0	veoma česta
Bol u stomaku	11	2	<1	-	-	-	veoma česta
Dispepsija	-	-	-	17	<1	0	veoma česta
Flatulenca	-	-	-	13	0	0	veoma česta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>							
Osip***	75	8	<1	69	5	0	veoma česta
Pruritus	13	<1	0	-	-	-	veoma česta
Suva koža	12	0	0	-	-	-	veoma česta
Alopecija	-	-	-	14	0	0	veoma česta
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>							
Zamor	52	14	4	73	14	2	veoma česta
Pireksija	-	-	-	36	3	0	veoma česta
Ukočenost	-	-	-	12	0	0	veoma česta

*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.

- Označava procenat ispod praga.

Tabela 2: Pregled neželjenih reakcija po kategorijama učestalosti

Sistem organa	Veoma česta (≥1/10)	Česta (od ≥1/100 do <1/10)	Povremena (od ≥1/1.000 do <1/100)	Retka (od ≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retka (<1/10000)
<i>Poremećaji oka</i>		Keratitis Konjunktivitis ¹	Promene na trepavicama ²		Perforacije kornee Ulceracije kornee Uveitis
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Epistaksa	Intersticijalna bolest pluća ³		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja ⁷	Gastrointestinalno krvarenje ⁴	Gastrointestinalne perforacije ⁷		
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Abnormalni rezultati			Insuficijencija jetre ⁶	

	ispitivanja funkcije jetre ⁵				
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip	Alopecija Suva koža ¹ Paronihija Folikulitis Akne/ Akneiformni dermatitis Kožne fisure	Hirzuitizam Promene obrva Lomljivi i krti nokti Blage reakcije kože poput hiperpigmentacije	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	<i>Stevens Johnson-ov sindrom/ Toksična epidermalna nekroliza⁷</i>
<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 zadebljavanje trepavica.

³ Uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su primali erlotinib za terapiju NSCLC ili drugih uznapredovalih solidnih tumora (videti odeljak 4.4). Veća incidencija je uočena kod pacijenata japanskog porekla (videti odeljak 4.4).

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

⁵ Uključujući povećane vrednosti alanin aminotransferase [ALT], aspartat aminotransferase [AST] i bilirubina. To je bilo veoma često u kliničkoj studiji PA.3 i često u kliničkoj studiji BR.21. Slučajevi su bili uglavnom blagi do umereno teški, prolazne prirode ili povezani sa metastazama u jetri.

⁶ Uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Ometajući faktori bili su postojeća bolest jetre i istovremena primena hepatotoksičnih lekova (videti odeljak 4.4.)

⁷ Uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (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 erlotiniba do 1000 mg erlotiniba kod zdravih osoba, i do 1600 mg kod pacijenata obolelih od karcinoma dobro se podnosi. Zdrave osobe su loše podnosile ponovljeno doziranje doze od 200 mg dva puta dnevno 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 veće od preporučenih.

Terapija

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je obustaviti primenu erlotiniba 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 prekliničkim 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 sa pacijentima bele rase sa metastatskim ili lokalno uznapredovalim NSCLC-om (stadijum IIIB i IV) koji prethodno nisu primali hemoterapiju ili drugu sistemsku 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 hemoterapije na bazi platine.

Primarni parametar praćenja ishoda je bio preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) procenjen od strane istraživača. Rezultati efikasnosti su objedinjeni u tabeli 3.

Slika 1. *Kaplan-Meier*-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (PFS), procenjena od strane istraživača u kliničkoj studiji ML20650 (EURTAC) (podaci zaključno sa aprilom, 2012. (*cut-off*)).

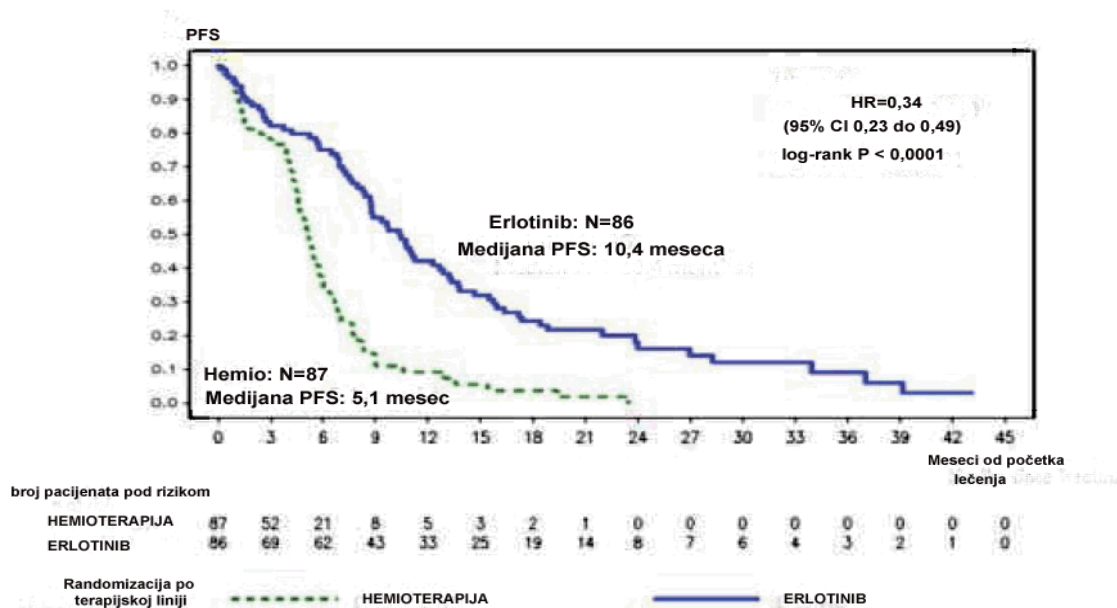


Tabela 3: Rezultati efikasnosti erlotiniba u odnosu na hemioterapiju u kliničkoj studiji ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Hemioterapija	Hazard ratio (95% CI)	p-vrednost
Unapred planirana među analiza - (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) *			0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Procena istraživača**	9,4	5,2		
	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) Datum preseka: Januar, 2011.		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
	OS (meseci)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Ažurirana analiza (sa 62% podataka za OS) (n=173) Datum preseka: April, 2012.		n=86	n=87		
	PFS (medijana u mesecima)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (meseci)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=kompletan odgovor (engl. *complete response*);

PR=parcijalni odgovor (engl. *partial response*)

OS = ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*)

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

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

*** Veliki 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, placebo kontrolisanoj studiji (BO18192, SATURN). Ova studija sprovedena je kod 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 kod 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 pokazane su 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 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 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% pacijenata iz erlotinib grupe, odnosno 37% iz placebo grupe prethodno primalo terapiju taksanima.

Prilagođeni HR (engl. *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 EGFRnegativni 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 kriterijumu (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 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 trajanja odgovora iznosila je 34,3 nedelje, i kretalo se u rasponu između 9,7 do 57,6+ nedelja. Procenat pacijenata koji su ostvarili kompletan odgovor, parcijalan odgovor ili stabilizaciju bolesti 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 vrednošću 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.

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

U dvostruko slepom, randomizovanom ispitivanju faze III (MO22162, CURRENTS) u kojem su upoređivane dve doze erlotiniba (300 mg u odnosu na 150 mg) kod pacijenata pušača (srednja vrednost 38 kutija-godina) sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC u drugoj liniji terapije nakon neuspeha hemioterapije, doza erlotiniba od 300 mg nije ostvarila benefit na PFS u odnosu na preporučenu dozu (7,00 u odnosu na 6,86 nedelja).

Svi sekundarni parametri praćenja ishoda bili su u skladu sa primarnim parametrima praćenja ishoda, i nije uočena razlika u OS između pacijenata na terapiji erlotinibom u dozi od 300 mg/dan i onih na terapiji

erlotinibom u dozi od 150 mg/dan (HR 1,03, 95% CI 0,80 do 1,32). Bezbednosni podaci za doze od 300 mg i 150 mg bili su uporedivi; međutim, kod pacijenata koji su primali veću dozu erlotiniba zabeleženo je brojačano povećanje incidence osipa, intesticijalne bolesti pluća i dijareje. Na osnovu podataka CURRENTS studije, nije bilo dokaza da je korist terapije kod aktivnih pušača veća pri primeni veće doze erlotiniba (300 mg) u poređenju sa primenom preporučene doze od 150 mg.

U ovom ispitivanju pacijenti nisu bili odabrani na osnovu statusa EGFR mutacije. Videti odeljke 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2.

- Karcinom pankreasa (erlotinib primenjen istovremeno sa gemcitabinom u studiji PA.3):

Efikasnost i bezbednost erlotiniba u kombinaciji sa gemcitabinom kao prva linija terapije ispitivane su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo 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; 2. ciklus 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.

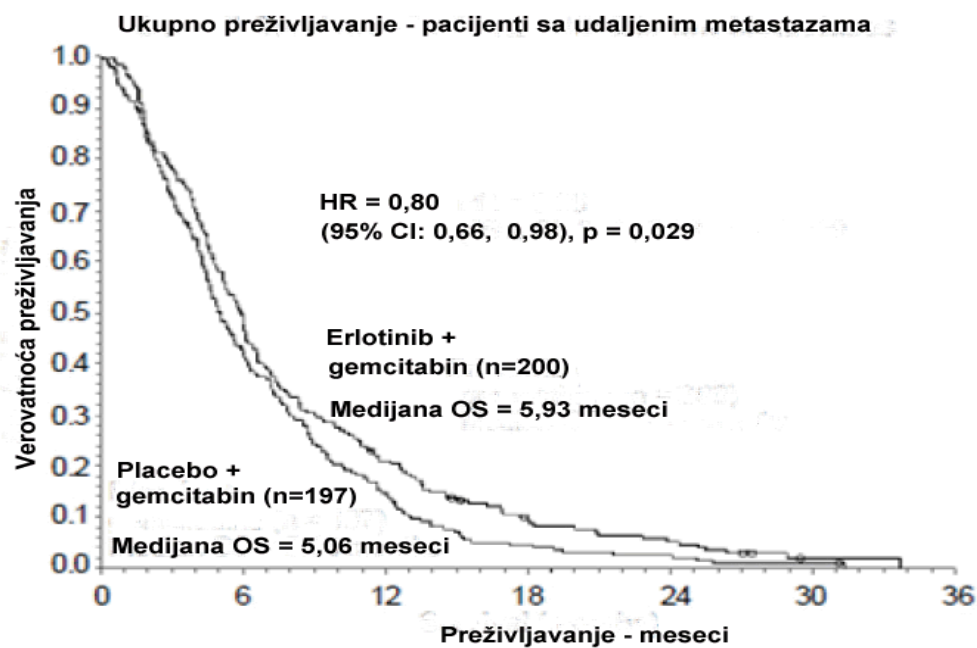
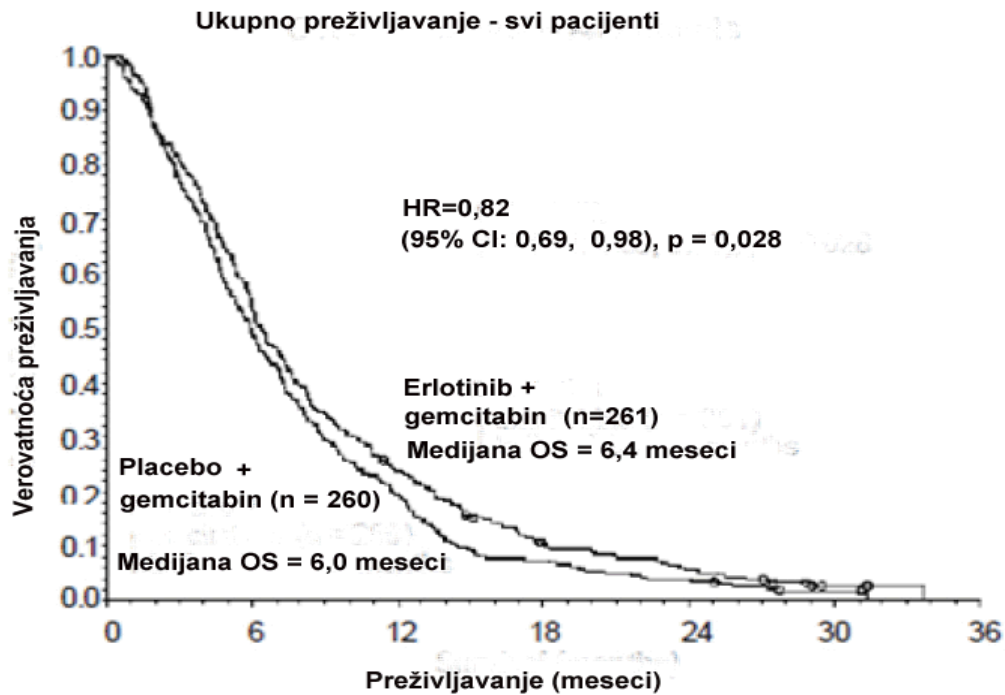
Obe terapijske grupe, (grupa pacijenata koji su primali 100 mg erlotiniba plus gemcitabin i grupa koja je primala placebo plus gemcitabin) bile su usklađene po demografskim parametrima i opštim osobinama bolesti, osim što je u grupi erlotinib/gemcitabin bilo neznatno više žena u poređenju sa grupom placebo/gemcitabin:

Pre početka terapije	Erlotinib	Placebo
Žene	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 (engl. *intent to treat* - predviđenoj za lečenje), na osnovu podataka o preživljavanju dobijenih tokom praćenja. 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 (slab

intenzitet bola, dobar kvalitet života i dobar PS) imali više koristi od erlotiniba. Ova korist uglavnom proizilazi iz prisustva bola slabog 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). Kod 90% pacijenata koji su primali erlotinib pojavio se osip u prva 44 dana. Medijana vremena do pojave osipa iznosila je 10 dana.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela je 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 pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, erlotinib postiže maksimalne koncentracije u plazmi otprilike 4 sata nakon oralnog uzimanja leka. U studiji na zdravim dobrovoljcima, apsolutna bioraspoloživost procenjena je na 59%. Bioraspoloživost leka 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 sprovedenoj kod 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 hidrosilacija 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 se manji deo oralno primenjene doze (približno 9%) izlučuje putem bubrega. Manje od 2% oralno primenjene doze eliminiše se u nepromenjenom obliku. Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena kod 591 pacijenata koji su primali samo erlotinib pokazuje prosečan 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 analiza je pokazala da nije primećen 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 su imali povećan klirens erlotiniba. Ovo je potvrđeno u farmakokinetičkoj studiji, kod zdravih ispitanika, nepušača i pušača 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 $C_{24\text{ sata}}$ je bila 288 nanograma/mL u grupi nepušača i 34,8 nanograma/mL kod pušača sa prosečnim odnosom 12,1% (95% CI: 4,82 do 30,2, $p=0,0001$).

U pivotalnoj NSCLC studiji faze III, kod pušača najmanja koncentracija od 0,65 mikrograma/mL ($n=16$) erlotiniba u plazmi je postignuta neposredno pred primenu naredne doze, u stanju ravnoteže, 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 erlotiniba kada je doza erlotiniba povećana sa 150 mg do maksimalne doze koja se dobo podnosi od 300 mg. Najmanja koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže pri dozi od 300 mg kod pušača, u ovoj studiji, iznosila je 1,22 mikrograma/mL ($n=17$). Videti odeljke 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1.

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

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, izgleda da prisustvo opioida pojačava izloženost za približno 11%.

Jedna druga populaciona farmakokinetička analiza sprovedena je da bi se objedinili podaci o erlotinibu dobijeni od 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 erlotinibom. Nisu utvrđeni bilo kakvi novi efekti kovarijansi. Istovremena primena 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.

Oštećenje funkcije 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 odnosno 805 nanograma/mL, u poređenju sa 29300 nanograma·h/mL i 1090 nanograma/mL kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre uključujući i pacijente sa primarnim karcinomom jetre ili metastazama u jetri. Iako je C_{max} bila statistički značajno manja kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom jetre, ova razlika se ne smatra klinički značajnom. Nema dostupnih podataka o uticaju teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku erlotiniba. U populacionim farmakokinetičkim analizama, povećane koncentracije ukupnog bilirubina u serumu bile su povezane sa smanjenim klirensom erlotiniba.

Oštećenje funkcije 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 dostupnih podataka za pacijente sa klirensom kreatinina manjim od 15 mL/min.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti hronične primene zabeleženi na najmanje jednoj životinjskoj vrsti 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 smanjeni, dok su parametri leukocita, prvenstveno neutrofila, bili povećani. Zabeleženo je povećanje vrednosti ALT, AST i bilirubina kao posledica primenjene terapije. Ovi nalazi su zabeleženi pri izloženostima značajno manjim od relevantnih kliničkih izloženosti.

Na osnovu mehanizma dejstva, erlotinib bi mogao biti teratogen. Podaci iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti na pacovima i kunićima u dozama koje su blizu maksimalne doze koja se dobro podnosi/ili dozama toksičnim za majku, pokazali su reproduktivnu toksičnost (embriotoksičnost na pacovima, resorpciju embriona i fetotoksičnost na kunićima) i razvojnu toksičnost (sporiji rast mladunaca i smanjeno preživljavanje pacova), ali nisu pokazali teratogenost niti smanjenje plodnosti. Ovi nalazi su zabeleženi pri klinički relevantnim izloženostima leku.

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, na osnovu 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 (E470 b)

Film obloga 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 leka je Aluminium – OPA/Alu/PVC blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (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 posebnih zahteva.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD – NOVI BEOGRAD
Bulevar Mihajla Pupina 115a, Beograd – Novi Beograd

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

Erlotinib Mylan, 100 mg, film tablete: 515-01-04837-18-001

Erlotinib Mylan, 150 mg, film tablete: 515-01-04838-18-001

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

Datum prve dozvole: 27.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2020.