

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Erlotinib Remedica, 25 mg, film tablete
Erlotinib Remedica, 100 mg, film tablete
Erlotinib Remedica, 150 mg, film tablete

INN: erlotinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Erlotinib Remedica, 25 mg, film tableta

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

Erlotinib Remedica, 100 mg, film tableta

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

Erlotinib Remedica, 150 mg, film tableta

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Erlotinib Remedica, 25 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 23,98 mg laktoze, monohidrat.

Erlotinib Remedica, 100 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 95,93 mg laktoze, monohidrat.

Erlotinib Remedica, 150 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 143,90 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Erlotinib Remedica, 25 mg, film tableta

Bele do žućkaste, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "25" sa jedne strane.

Erlotinib Remedica, 100 mg, film tableta

Bele do žućkaste, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "100" sa jedne strane.

Erlotinib Remedica, 150 mg, film tableta

Bele do žućkaste, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "150" sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek Erlotinib Remedica je indikovano kao terapija prve linije kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) sa EGFR (engl. *epidermal growth factor receptor* – receptor za epidermalni faktor rasta) aktivirajućim mutacijama.

Lek Erlotinib Remedica 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 koja nije uključivala erlotinib (engl. *switch maintenance*).

Lek Erlotinib Remedica je takođe indikovano u terapiji pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC nakon neuspeha bar jednog prethodnog režima hemioterapije. Kod pacijenata sa karcinomima bez EGFR aktivirajućih mutacija lek Erlotinib Remedica je indikovano kada se druge terapijske opcije ne smatraju odgovarajućim.

Prilikom propisivanja leka Erlotinib Remedica, treba uzeti u obzir faktore vezane sa produženim preživljavanjem.

Kod pacijenata sa EGFR-IHC negativnim tumorima nije dokazano produženo preživljavanje, kao ni drugi klinički relevantni efekti terapije (videti odeljak 5.1).

Karcinom pankreasa

Lek Erlotinib Remedica je u kombinaciji sa gemcitabinom indikovano u terapiji metastatskog karcinoma pankreasa.

Prilikom propisivanja leka Erlotinib Remedica, treba uzeti u obzir faktore vezane sa produženim preživljavanjem (videti odeljke 4.2 i 5.1).

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

4.2. Doziranje i način primene

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

Pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom pluća

Treba sprovesti testiranje na EGFR mutaciju u skladu sa odobrenim indikacijama (videti odeljak 4.1).

Preporučena dnevna doza leka Erlotinib Remedica je 150 mg, a primenjuje se najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon unosa hrane.

Pacijenti sa karcinomom pankreasa

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

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

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

Istovremena upotreba sa CYP3A4 supstratima i modulatorima može zahtevati prilagođavanje doze (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Erlotinib se eliminiše hepatičnim metabolizmom i bilijarnom ekskrecijom. Iako je izloženost erlotinibu kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7-9) bila slična u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre, potreban je oprez prilikom primene leka Erlotinib Remedica kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Ukoliko se pojave teške neželjene reakcije na lek, treba razmotriti smanjenje doze ili prestanak primene leka Erlotinib Remedica. Bezbednost i efikasnost erlotiniba nije ispitana kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre (AST/SGOT i ALT/SGPT > 5 x GGN (gornja granica normalnih vrednosti)). Ne preporučuje se primena leka Erlotinib Remedica kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Bezbednost i efikasnost primene erlotiniba nije ispitana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (koncentracija kreatinina u serumu > 1,5 puta od gornje granice normale). Na osnovu farmakokinetičkih podataka čini se da nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Ne preporučuje se primena leka Erlotinib Remedica kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene erlotiniba u odobrenim indikacijama kod pacijenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primena leka Erlotinib Remedica kod pedijatrijskih pacijenata.

Pušači

Pokazano je da pušenje cigareta smanjuje izloženost erlotinibu za 50 - 60%. Maksimalna podnošljiva doza leka Erlotinib Remedica kod pacijenata sa NSCLC koji su pušači je 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 brojačano povećanje incidence osipa, intesticijalne bolesti pluća i dijareje. Stoga aktivnim pušačima treba savetovati da prestanu sa pušenjem (videti odeljke 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu 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

Važno je odrediti status EGFR mutacije kada se razmatra primena leka Erlotinib Remedica kao prve linije lečenja ili terapije održavanja za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC.

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

Ukoliko se korišćenjem testa cfDNK iz plazme dobije negativan rezultat na aktivirajuće mutacije, potrebno je sprovesti test sa uzorkom tumorskog tkiva kad god je to moguće, zbog moguće pojave lažno negativnog rezultata testa na uzorku plazme.

Pušači

Aktivnim pušačima treba savetovati da prestanu sa pušenjem, zato što je koncentracija erlotiniba u plazmi kod pušača smanjena u odnosu na nepušače. Obim smanjenja koncentracije je verovatno klinički značajan (videti odeljke 4.2; 4.5; 5.1 i 5.2).

Intersticijalna bolest pluća

Slučajevi slični intersticijalnoj bolesti pluća (ILD - engl. *Interstitial Lung Disease*), uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, povremeno su 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 incidenca pojave ILD (0,8%) bila je ista i u placebo i u erlotinib grupi. U meta analizi randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija kod NSCLC (izuzimajući studije faze I i studije faze II sa jednom grupom, zbog nedostatka kontrolne grupe) incidenca ILD sličnih događaja iznosila je 0,9% kod pacijenata u erlotinib grupi u odnosu na 0,4% kod pacijenata u kontrolnoj grupi. U studiji kod pacijenata sa karcinomom pankreasa incidenca ILD sličnih događaja iznosila je 2,5% u grupi pacijenata koji su primali erlotinib u kombinaciji sa gemcitabinom u odnosu na 0,4% u grupi pacijenata koji su primali placebo u kombinaciji sa gemcitabinom. Kod pacijenata za koje se sumnjalo da su imali simptome slične ILD, prijavljene dijagnoze su uključivale pneumonitis, radijacioni pneumonitis, alergijski pneumonitis, intersticijalnu pneumoniju, intersticijalnu bolest pluća, obliterativni bronhiolitis,

plućnu fibrozu, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), alveolitis i infiltraciju pluća. Simptomi su počeli da se ispoljavaju u rasponu od par dana do nekoliko meseci nakon početka primene erlotiniba. Učestali su bili 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 incidenca ILD (približno 5% sa stopom smrtnosti od 1,5%) primećena je među pacijentima u studijama sprovedenim u Japanu.

Kod pacijenata kod kojih se razvije akutni početak novih i/ili progresivnih neobjašnjivih plućnih simptoma kao što su dispnea, kašalj i povišena telesna temperatura, terapiju erlotinibom treba obustaviti dok se ne izvrši dijagnostička procena. Pacijente na istovremenoj terapiji erlotinibom i gemcitabinom treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti razvoja toksičnosti nalik ILD. Ako se utvdi dijagnoza ILD, treba prekinuti primenu erlotiniba i uvesti odgovarajuću terapiju (videti odeljak 4.8).

Dijareja, dehidracija, disbalans elektrolita i insuficijencija bubrega

Dijareja (uključujući veoma retke slučajeve sa fatalnim ishodom) se javila kod približno 50% pacijenata na terapiji erlotinibom; umerenu do tešku dijareju treba lečiti na primer loperamidom. U nekim slučajevima može biti neophodno smanjenje doze. U kliničkim studijama doze su postepeno smanjivane za po 50 mg. Postepeno smanjivanje doze za po 25 mg nije ispitivano. U slučaju teške ili uporne dijareje, mučnine, anoreksije ili povraćanja udruženo sa dehidracijom, terapiju lekom Erlotinib Remedica treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće mere u cilju lečenja dehidracije (videti odeljak 4.8). Prijavljeni su retki slučajevi hipokalemije i insuficijencije bubrega (uključujući one sa smrtnim ishodom). Do nekih slučajeva je došlo nakon teške dehidracije usled dijareje, povraćanja i/ili anoreksije, dok su u nekim slučajevima uzroci nejasni usled istovremeno primenjene hemioterapije. U slučajevima teže ili upornije dijareje, ili stanjima koja vode dehidraciji, posebno u grupama pacijenata sa otežavajućim faktorima rizika (pogotovo istovremena hemioterapija i primena drugih lekova, simptomi ili oboljenja ili druga predisponirajuća stanja, uključujući i starije životno doba) terapiju lekom Erlotinib Remedica treba prekinuti i sprovesti adekvatne mere u cilju intenzivne rehidracije pacijenata intravenskim putem. Dodatno, kod pacijenata koji su pod rizikom od dehidracije potrebno je pratiti funkciju bubrega i elektrolite u serumu, uključujući kalijum.

Hepatitis, insuficijencija jetre

Tokom primene erlotiniba prijavljeni su retki slučajevi insuficijencije jetre (uključujući one sa smrtnim ishodom). Faktori koji otežavaju tumačenje uključivali su već postojeće oboljenje jetre ili istovremenu primenu hepatotoksičnih lekova. Stoga kod ovih pacijenata treba razmotriti periodično ispitivanje funkcije jetre. Terapiju lekom Erlotinib Remedica treba prekinuti ukoliko su promene funkcije jetre teške (videti odeljak 4.8). Primena leka Erlotinib Remedica se ne preporučuje kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre.

Gastrointestinalna perforacija

Pacijenti na terapiji erlotinibom imaju povećan rizik od razvoja gastrointestinalne perforacije, koja je uočena povremeno (uključujući neke slučajeve sa smrtnim ishodom). Pacijenti koji imaju povećan rizik su oni na istovremenoj terapiji antiangiogenim lekovima, kortikosteroidima, NSAIL i/ili hemioterapiji zasnovanoj na taksanima ili oni koji u anamnezi imaju peptički ulkus ili divertikularnu bolest. Terapiju lekom Erlotinib Remedica treba trajno prekinuti kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja gastrointestinalne perforacije (videti odeljak 4.8).

Bulozne i ekfolijativne promene na koži

Prijavljeni su slučajevi buloznih, vezikularnih i ekfolijativnih stanja kože, uključujući veoma retke slučajeve koji ukazuju na *Stevens-Johnson* sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Terapiju lekom Erlotinib Remedica treba trajno ili privremeno prekinuti ukoliko kod pacijenta dođe do razvoja teških buloznih, vezikularnih ili ekfolijativnih stanja. Pacijente sa buloznim i ekfolijativnim promenama treba testirati na infekcije kože i lečiti u skladu sa lokalnim terapijskim smernicama.

Poremećaji oka

Pacijente sa znacima i simptomima koji ukazuju na keratitis, kao što su akutno ili pogoršanje postojećeg: zapaljenja oka, lakrimacije, osetljivosti na svetlost, zamagljenog vida, bola u oku i/ili crvenila oka treba

odmah uputiti oftalmologu. Ukoliko se potvrđi dijagnoza ulceroznog keratitisa, potrebno je privremeno ili trajno obustaviti terapiju lekom Erlotinib Remedica. U slučaju dijagnoze keratitisa, treba temeljno proceniti odnos između koristi i rizika od dalje primene leka Erlotinib Remedica. Lek Erlotinib Remedica treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u anamnezi imaju keratitis, ulcerozni keratitis ili težak oblik suvog oka. Upotreba kontaktnih sočiva je takođe faktor rizika za pojavu keratitisa i ulceracija. Tokom terapije erlotinibom veoma retko su prijavljeni slučajevi perforacije ili ulceracije rožnjače (videti odeljak 4.8).

Interakcije sa drugim lekovima

Snažni induktori CYP3A4 mogu smanjiti efikasnost erlotiniba, dok snažni inhibitori CYP3A4 mogu dovesti do povećanja toksičnosti. Istovremenu primenu ovakvih lekova i erlotiniba treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Druge vrste interakcija

Erlotinib odlikuje smanjena rastvorljivost pri pH vrednostima iznad 5. Lekovi koji menjaju pH vrednost gornjih partija gastrointestinalnog trakta, kao što su inhibitori protonске pumpe, H₂ antagonisti i antacidi, mogu promeniti rastvorljivost erlotiniba, a time i njegovu biološku raspoloživost. Povećanje doze erlotiniba tokom istovremene primene sa ovakvim lekovima, verovatno neće nadoknaditi smanjenu izloženost erlotinibu. Treba izbegavati kombinaciju erlotiniba i inhibitora protonске pumpe. Mada efekti istovremene primene erlotiniba sa H₂ antagonistima i antacidima nisu sasvim poznati, smanjenje biološke raspoloživosti je verovatno. Stoga ovakve kombinacije treba izbegavati (videti odeljak 4.5). Ukoliko se upotreba antacida smatra neophodnom tokom terapije erlotinibom, treba je sprovesti najmanje 4 sata pre ili 2 sata posle primene dnevne doze leka Erlotinib Remedica.

Lek Erlotinib Remedica sadrži laktozu, monohidrat

Lek Erlotinib Remedica sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Erlotinib i drugi CYP supstrati

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

Fiziološki značaj snažne inhibicije CYP1A1 nije poznat zbog veoma ograničene ekspresije CYP1A1 u tkivima čoveka.

Kada se erlotinib primenjivao istovremeno sa ciprofloksacinom, umerenim CYP1A2 inhibitorom, izloženost erlotinibu [PIK – površina ispod krive] značajno se povećala, i to za 39%, dok statistički značajne promene u C_{max} nisu primećene. Slično tome, izloženost aktivnom metabolitu povećala se za oko 60% (PIK) i 48% (C_{max}). Klinički značaj tog povećanja nije utvrđen. Potreban je oprez kada se ciprofloksacin ili snažni CYP1A2 inhibitori (npr. fluvoksamin) primenjuju istovremeno sa erlotinibom. Ukoliko se primete neželjene reakcije vezane za erlotinib njegova doza se može smanjiti.

Prethodna ili istovremena primena erlotiniba nije izmenila klirens prototipnih CYP3A4 supstrata, midazolama i eritromicina, ali se čini da je biološka raspoloživost oralno primenjenog midazolama bila smanjena 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 glukuronidacije može izazvati interakcije sa lekovima koji su supstrati za UGT1A1 i koji se eliminišu isključivo ovim putem. Kod pacijenata sa niskim nivoom ekspresije UGT1A1 ili genetskim poremećajima glukuronidacije (npr. Gilbertova bolest) može doći do porasta koncentracije bilirubina u serumu, pa je neophodan oprez pri lečenju.

Erlotinib se kod ljudi metaboliše u jetri preko hepatičnih citohroma, dominantno preko CYP3A4 a u manjoj meri preko CYP1A2. Metaboličkom klirensu erlotiniba potencijalno doprinosi i metabolizam van jetre,

preko CYP3A4 u crevima, CYP1A1 u plućima i CYP1B1 u tumorskom tkivu. Potencijalne interakcije se mogu javiti sa aktivnim supstancama koje se metabolišu preko ovih enzima, ili su njihovi inhibitori ili induktori.

Snažni inhibitori aktivnosti CYP3A4 smanjuju metabolizam erlotiniba i povećavaju koncentracije erlotiniba u plazmi. U jednoj kliničkoj studiji, istovremena upotreba erlotiniba sa ketokonazolom (200 mg oralno, dva puta dnevno 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 prilikom istovremene primene erlotiniba i snažnog inhibitora CYP3A4, npr. sa azolnim antimikoticima (tj. ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom), inhibitorima proteaze, eritromicinom ili klaritromicinom. Ukoliko je neophodno, dozu erlotiniba treba smanjiti, posebno ako se uoče znaci toksičnosti.

Snažni induktori aktivnosti CYP3A4 pojačavaju metabolizam erlotiniba i značajno smanjuju koncentracije erlotiniba u plazmi. U kliničkom ispitivanju pokazano je da istovremena primena erlotiniba i rifampicina (600 mg oralno, jednom dnevno u periodu od 7 dana), snažnog induktora CYP3A4, dovela do 69% smanjenja medijane vrednosti PIK erlotiniba. Istovremena primena rifampicina sa pojedinačnom dozom erlotiniba od 450 mg dovela je do srednje izloženosti erlotinibu (PIK) od 57,5% u odnosu na izloženost nakon pojedinačne doze od 150 mg erlotiniba u terapiji bez rifampicina. Iz tog razloga je potrebno izbegavati istovremenu primenu erlotiniba sa CYP3A4 induktorima. Kod pacijenata kod kojih je potrebna istovremena primena erlotiniba i snažnog induktora CYP3A4, kao što je rifampicin, treba razmotriti povećanje doze na 300 mg uz pažljivo praćenje pacijenta sa aspekta bezbednosti primene (uključujući funkciju jetre i bubrega i serumske elektrolite), i ukoliko se dobro podnosi u periodu dužem od 2 nedelje, treba razmotriti dalje povećanje doze na 450 mg uz pažljivo praćenje bezbednosti terapije. Do smanjene izloženosti takođe može doći i pri primeni drugih induktora npr. fenitoina, karbamazepina, barbiturata ili kantariona (*Hypericum perforatum*). Potreban je oprez pri istovremenoj primeni ovih aktivnih supstanci sa erlotinibom. Kada god je moguće, treba razmotriti druge terapijske opcije, bez snažne CYP3A4 indukcione aktivnosti.

Erlotinib i kumarinski antikoagulansi

Kod pacijenata na terapiji erlotinibom prijavljeni su slučajevi interakcije sa kumarinskim antikoagulansima, uključujući varfarin, koji su vodili povećanju INR vrednosti (engl. *International Normalized Ratio*) i pojavi krvarenja, koja su u nekim slučajevima imala smrtni ishod. Pacijente koji su na terapiji kumarinskim antikoagulansima treba redovno pratiti u cilju uočavanja eventualnih promena u vrednostima protrombinskog vremena ili INR.

Erlotinib i statini

Kombinacija erlotiniba i statina može povećati rizik od razvoja miopatije indukovane statinima, uključujući i rabdomiolizu, što je retko zabeleženo.

Erlotinib i pušači

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija kod pušača i nepušača ukazali su na to da pušenje značajno smanjuje PIK_{inf} , C_{max} i koncentracije u plazmi mereno 24 h nakon primene erlotiniba (i to 2,8, 1,5, i 9 puta redom). Stoga, pacijente koji još uvek puše treba podstaknuti da prestanu sa pušenjem što je pre moguće, pre početka terapije erlotinibom, jer u suprotnom dolazi do smanjenja koncentracije erlotiniba u plazmi. Prema podacima CURRENTS ispitivanja, nije bilo dokaza da je korist lečenja kod aktivnih pušača veća pri primeni više 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 višu dozu erlotiniba zabeleženo je brožano 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 P-glikoproteina, transportera aktivnih supstanci. Istovremena primena sa inhibitorima P-glikoproteina, npr. sa ciklosporinom i verapamilom, može dovesti do izmenjene distribucije i/ili izmenjene eliminacije erlotiniba. Posledice ove interakcije za npr. CNS toksičnost nisu utvrđene. U ovakvim situacijama potreban je oprez.

Erlotinib i lekovi koji menjaju pH vrednost

Erlotinib odlikuje smanjena rastvorljivost pri pH vrednostima iznad 5. Lekovi koji menjaju pH vrednost gornjih partija gastrointestinalnog trakta mogu izmeniti rastvorljivost erlotiniba, a time i njegovu biološku raspoloživost. Istovremena primena erlotiniba sa omeprazolom (inhibitorom protonske pumpe - IPP), smanjila je izloženost erlotinibu (PIK) za 46% i maksimalnu koncentraciju (C_{max}) za 61%. Nije bilo promene T_{max} ili poluvremena eliminacije. Istovremena primena erlotiniba i ranitidina (H₂ antagonist) u dozi od 300 mg, smanjila je izloženost erlotinibu (PIK) za 33% i maksimalnu koncentraciju (C_{max}) za 54%. Povećanje doze erlotiniba pri istovremenoj primeni sa ovim lekovima verovatno neće nadoknaditi smanjenje izloženosti erlotinibu. Međutim, kada je doziranje erlotiniba raspoređeno 2 sata pre ili 10 sati nakon primene ranitidina (u dozi od 150 mg dva puta dnevno), izloženost erlotinibu (PIK) i maksimalna koncentracija (C_{max}) smanjene su za samo 15% tj. 17%, redom. Efekat antacida na resorpciju erlotiniba nije ispitan, ali resorpcija može biti narušena, što dovodi do nižih nivoa erlotiniba u plazmi. Ukratko, istovremenu primenu erlotiniba i inhibitora protonske pumpe treba izbegavati. Ukoliko je neophodna primena antacida za vreme terapije erlotinibom, treba ih primeniti najmanje 4 sata pre ili 2 sata nakon primene dnevne doze erlotiniba. Ukoliko se razmatra primena ranitidina, potrebno je adekvatno rasporediti doziranje tako da se erlotinib mora uzeti najmanje 2 sata pre ili 10 sati nakon primene ranitidina.

Erlotinib i gemcitabin

U fazi Ib ispitivanja, 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 primena erlotiniba sa karboplatinom i paklitakselom dovela je do povećanja ukupne vrednosti PIK_{0-48} platine za 10,6%. Iako je statistički značajna, ovakva razlika se ne smatra klinički značajnom. U kliničkoj praksi, mogu postojati drugi kofaktori koji vode povećanoj izloženosti karboplatini kao što je oštećenje funkcije bubrega. Nije bilo značajnih efekata karboplatine ili paklitaksela na farmakokinetiku erlotiniba.

Erlotinib i kapecitabin

Kapecitabin može povećati koncentraciju erlotiniba. Kada je erlotinib primenjen u kombinaciji sa kapecitabinom, došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti PIK 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

Može se očekivati da inhibitori proteazoma, uključujući bortezomib, zbog svog mehanizma dejstva utiču na efekte inhibitora EGFR uključujući erlotinib. Ovaj uticaj potkrepljen je ograničenim kliničkim podacima i pretkliničkim ispitivanjima koja pokazuju degradaciju EGFR preko proteazoma.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primeni erlotiniba kod trudnica. Studije na životinjama nisu dale dokaze o teratogenosti ili abnormalnosti porođaja. Međutim, štetan uticaj na trudnoću se ne može isključiti pošto su ispitivanja na pacovima i kunićima pokazala povećanu embrio/fetalnu smrtnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama u reproduktivnom periodu se mora savetovati da izbegavaju trudnoću za vreme terapije lekom Erlotinib Remedica. Tokom i najmanje 2 nedelje nakon završetka terapije potrebno je nastaviti sa sprovođenjem efikasnih mera kontracepcije. Terapiju kod trudnica treba nastaviti samo ukoliko 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 moguća opasnost po odojčice nije poznata, majke treba savetovati da ne doje za vreme terapije erlotinibom i najmanje dve nedelje nakon primene poslednje doze ovog leka.

Plodnost

Studije na životinjama nisu dale dokaze o štetnom uticaju na plodnost. Međutim, štetno dejstvo 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 uticaja 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 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 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 ($< 1/10000$).

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 na 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 na 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 randomizovanom dvostruko slepom ispitivanju (BR.21; gde je erlotinib primenjen kao terapija druge linije), najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su osip (75%) i dijareja (54%). Većina neželjenih reakcija je bila stepena težine 1/2, i rešene su bez medicinske intervencije. Osip i dijareja stepena 3/4 javili su se kod 9% odnosno 6% pacijenata koji su bili na terapiji erlotinibom, a svaka neželjena reakcija dovela je do prekida terapije u okviru ispitivanja kod 1% pacijenata. Smanjenje doze zbog osipa i dijareje bilo je potrebno kod 6% odnosno 1% pacijenata. U studiji BR.21 srednje vreme do pojave osipa bilo je 8 dana, dok je srednje vreme do pojave dijareje bilo 12 dana.

Uopšteno, osip se manifestuje kao blag ili umereni eritematozni i papulopustularni osip, koji se može pojaviti ili pogoršati na područjima izloženim suncu. Pacijentima koji su izloženi suncu savetuje se zaštitna odeća i/ili upotreba krema za zaštitu od sunca 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 5% pacijenata. Srednje vreme do pojave osipa i dijareje bilo je 10 odnosno 15 dana. I osip i dijareja doveli su do smanjenja doze kod po 2% pacijenata, a do obustave u 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 placebom u ispitivanjima BR.21 (terapija erlotinibom) i PA.3 (terapija erlotinibom i gemcitabinom)

NCI-CTC stepen	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 izraz	%	%	%	%	%	%	
<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 sicca Konjunktivitis	12 12	0 <1	0 0	- -	- -	- -	veoma česta veoma česta
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	-	-	-	19	2	0	veoma česta

Depresija							
<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
Abdominalni bol	11	2	<1	-	-	-	veoma česta
Dispepsija	-	-	-	17	<1	0	veoma česta
Flatulencija	-	-	-	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>							
Umor	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 insuficijencije bubrega.

***Osip obuhvata i akneiformni dermatitis.

- Označava procenat ispod praga.

Tabela 2 - Pregled neželjenih reakcija po kategorijama učestalosti

Sistem organa	Veoma česta (≥1/10)	Česta (≥1/100 do <1/10)	Povremena (≥1/1000 do <1/100)	Retka (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retka (<1/10000)
Poremećaji oka		-Keratitis -Konjuktivitis ¹	-Promene na trepavicama ²		-Perforacije kornee -Ulceracije kornee -Uveitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		-Epistaksa	-Intersticijalna bolest pluća ³		
Gastrointestinalni poremećaji	-Dijareja ⁷	-Gastrointestinalno krvarenje ^{4,7}	-Gastrointestinalne perforacije ⁷		

Hepatobilijarni poremećaji	-Abnormalni rezultati testova funkcije jetre ⁵			-Insuficijencija jetre ⁶	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	-Osip	-Alopecija -Suva koža ¹ -Paronihija -Folikulitis -Akne/Akneiformni dermatitis -Kožne fisure	-Hirzutizam -Promene obrva -Lomljivi i krti nokti -Blage kožne reakcije kao što je hiperpigmentacija	-Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	-Stevens-Johnson sindrom/Toksična epidermalna nekroliza ⁷
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		-Insuficijencija bubrega ¹	-Nefritis ¹ -Proteinurija ¹		

¹ U kliničkoj studiji PA.3

² Uključujući urastanje trepavica, izražen rast i zadebljavanje trepavica.

³ Uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su primali erlotinib u terapiji NSCLC ili drugih uznapredovalih solidnih tumora (videti odeljak 4.4). Povećana učestalost uočena je kod pacijenata u Japanu (videti odeljak 4.4).

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

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 studiji BR.21. Slučajevi su bili blagog do umerenog intenziteta, prolaznog karaktera ili povezani sa metastazama u jetri.

⁶ Uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Ometajući faktori uključivali su postojeću bolest jetre ili istovremenu primenu 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 do 1000 mg erlotiniba kod zdravih osoba i do 1600 mg kod obolelih od karcinoma se dobro podnosi. Zdrave osobe su loše podnosile ponovljeno doziranje od 200 mg dva puta dnevno nakon 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 se javiti pri primeni doza viših od preporučene.

Terapija

U slučaju sumnje na predoziranje, primenu erlotiniba treba obustaviti 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 (EGFR koji je poznat i kao HER1). Erlotinib snažno inhibira intracelularnu fosforilaciju EGFR. EGFR je eksprimiran na površini normalnih i kancerskih ćelija. U pretkliničkim 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. Snažno dejstvo erlotiniba u blokiranju EGFR posredovanih signala u tumorima sa EGFR mutacijama pripisuje se snažnom vezivanju erlotiniba za ATP vezujuće mesto u mutiranom domenu EGFR kinaze. Zbog blokade nishodne signalizacije, proliferacija ćelija se zaustavlja i indukuje se smrt ćelija preko intrinzičkog puta apoptoze. Regresija tumora primećena je na mišjim modelima sa pojačanom ekspresijom ovih aktivirajućih mutacija EGFR.

Klinička efikasnost

Prva linija u terapiji 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 randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze III (ML20650, EURATAC). Ova studija sprovedena je na pacijentima bele rase sa metastatskim ili lokalno uznapredovalim NSCLC (stadijum IIIB i IV) koji nisu prethodno bili na hemioterapiji ili bilo kojoj drugoj sistemske antitumorske terapiji za svoju uznapredovalu bolest, i koji su imali mutacije u domenu tirozin kinaze EGFR receptora (delecija egzona 19 ili mutacija egzona 21). Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju ili erlotinib u dozi od 150 mg na dan ili do 4 ciklusa dvostruke hemioterapije na bazi platine.

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

Slika 1 - Kaplan-Meier kriva PFS prema oceni istraživača u ispitivanju ML20650 (EURTAC) (podaci zaključno sa aprilom 2012.)

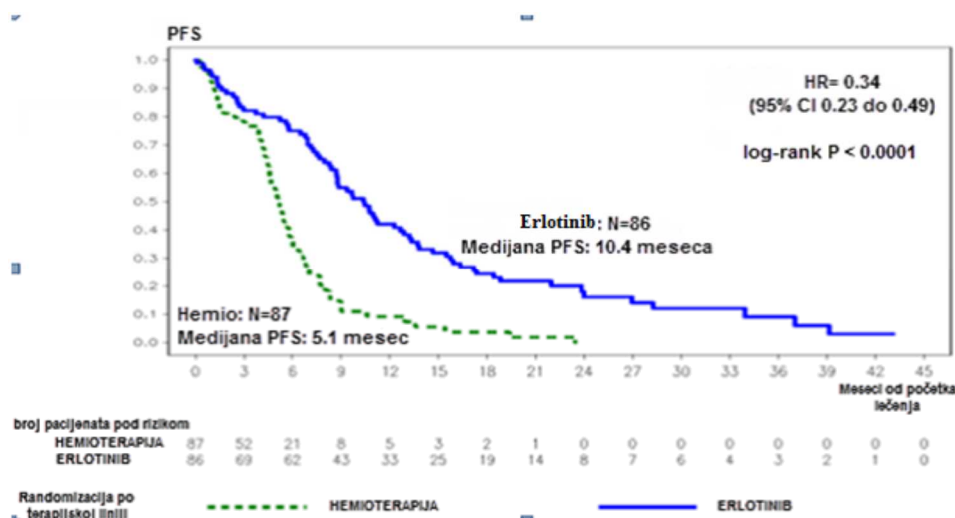


Tabela 3 - Rezultati efikasnosti erlotiniba u odnosu na hemioterapiju u ispitivanju ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Hemioterapija	Hazard ratio (95% CI)	p-vrednost
		n=77	n=76		
Unapred planirana međuanaliza (sa 35% podataka za OS) (n=153)	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
Datum preseka: Avgust 2010.	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
		n=86	n=87		
Eksplorativna analiza (sa 40% podataka za OS) (n=173)	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.	OS (meseci)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
		n=86	n=87		
Ažurirana analiza (sa 62% podataka za OS) (n=173)	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]

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

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

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

* Uočeno je smanjenje od 58% rizika od progresije bolesti ili smrtnog ishoda.

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

*** Visok procenat pacijenata (82%) iz grupe koja je primala hemioterapiju, prešao je u nastavku terapije na inhibitor EGFR tirozin kinaze i svi su oni, izuzev 2 pacijenta, nastavili dalje lečenje 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 kod NSCLC ispitana je u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (BO18192, SATURN). Ova studija je sprovedena na 889 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC kod kojih nije došlo do progresije bolesti nakon primene 4 ciklusa dvostruke hemioterapije na bazi platine. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da oralno primaju ili erlotinib u dozi od 150 mg ili placebo jednom dnevno do progresije bolesti. Primarni parametar praćenja ishoda u ispitivanju uključivao je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) kod svih pacijenata. Demografske i karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su dobro ujednačene između dve grupe ispitanika. Pacijenti sa ECOG PS>1, značajnim hepatičkim ili renalnim komorbiditetima nisu bili uključeni u studiju.

U ovoj studiji je u ukupnoj populaciji pacijenata pokazana korist u pogledu PFS kao primarnog parametra praćenja ishoda (HR=0,71; $p<0,0001$) i OS kao sekundarnog parametra praćenja (HR=0,81; $p=0,0088$). Međutim, najveća korist zabeležena je u prethodno definisanoj eksplorativnoj analizi kod pacijenata sa EGFR aktivirajućim mutacijama ($n=49$) koja je pokazala značajnu korist u smislu PFS (HR= 0,10; 95%CI: 0,04 - 0,25; $p<0,0001$) i HR za ukupno preživljavanje od 0,83 (95% CI 0,34 do 2,02). U placebo kontrolisanoj podgrupi sa EGFR mutacijama 67% pacijenata primilo je drugu ili narednu liniju terapije sa inhibitorima EGFR tirozin kinaze (EGFR-TKI).

Studija BO25460 (IUNO) sprovedena je na 643 pacijenta sa uznapredovalim NSCLC čiji tumori nisu imali EGFR aktivirajuće mutacije (deleciju egzona 19 ili mutaciju L858R na egzonu 21) i koji nisu doživeli progresiju bolesti nakon 4 ciklusa hemioterapije na bazi platine.

Cilj studije bio je da se uporedi ukupno preživljavanje prve linije terapije održavanja erlotinibom u odnosu na primenu erlotiniba u trenutku progresije bolesti. Ispitivanje nije postiglo primarni parametar praćenja ishoda. Ukupno preživljavanje (OS) erlotiniba kao prve linije terapije održavanja nije bilo superiorno u odnosu na OS erlotiniba kao druge linije terapije kod pacijenata čiji tumori nisu imali EGFR aktivirajuću mutaciju (HR=1,02; 95%CI 0,85 do 1,22; $p=0,82$). Sekundarni parametar praćenja ishoda (PFS) pokazao je da nema razlike između erlotiniba i placeba u terapiji održavanja (HR=0,94; 95%CI 0,80 do 1,11; $p=0,48$).

Na osnovu podataka iz studije BO25460 (IUNO) ne preporučuje se primena erlotiniba kao prve linije terapije održavanja kod pacijenata bez EGFR aktivirajuće mutacije.

Terapija NSCLC nakon neuspeha primene najmanje jednog režima hemioterapije (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 uključila 731 pacijenta sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC nakon neuspeha najmanje jednog režima hemioterapije. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 da primaju erlotinib 150 mg ili placebo oralno jednom dnevno. Parametri praćenja ishoda su uključivali ukupno preživljavanje, preživljavanje bez progresije bolesti, 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.

Demografske karakteristike bile su dobro izbalansirane između dve grupe. Oko dve trećine pacijenata bili su muškarci, a otprilike jedna trećina pacijenata je imala pre početka terapije (bazalni nivo) ECOG performans status (PS) od 2, a 9% su imali ECOG PS 3. Devedeset i tri procenata pacijenata u erlotinib grupi i 92% pacijenata u placebo grupi su prethodno bili na režimu na bazi platine, a 36% pacijenata iz erlotinib grupe i 37% pacijenata iz placebo grupe su prethodno bili na terapiji taksanima.

Prilagođeni HR (engl. *hazard ratio*) za smrtni ishod u grupi pacijenata koji su primali erlotinib, u odnosu na grupu koja je primala placebo, iznosio je 0,73 (95% CI, 0,60 do 0,87) ($p=0,001$). Procenat pacijenata preživelih nakon 12 meseci bio je 31,2% u erlotinib grupi i 21,5% u placebo grupi. Medijana ukupnog

preživljavanja iznosila je 6,7 meseci u erlotinib grupi pacijenata (95% CI, 5,5 do 7,8 meseci) u odnosu na 4,7 meseci u placebo grupi (95% CI, 4,1 do 6,3 meseca).

Efekat na ukupno preživljavanje ispitivan je unutar različitih podgrupa pacijenata. Efekat erlotiniba na ukupno preživljavanje bio je sličan kod pacijenata koji su imali performans status (ECOG) na početku lečenja između 2 i 3 (HR=0,77, 95% CI 0,6-1,0) i između 0 i 1 (HR=0,73, 95% CI 0,6-0,9), kod muškaraca (HR=0,76, 95% CI 0,6-0,9) i žena (HR=0,8, 95% CI 0,6-1,1), pacijenata ispod 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 primali jedan terapijski režim (HR=0,76, 95% CI 0,6-1,0) i više od jednog prethodnog režima (HR=0,75, 95% CI 0,6-1,0), belaca (HR=0,79; 95% CI 0,6-1,0) i Azijata (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 IV stadijumu bolesti pri postavljanju dijagnoze (HR=0,92, 95% CI 0,7-1,2) ili stadijumu bolesti < IV pri postavljanju dijagnoze (HR=0,65, 95% CI 0,5-0,8). Pacijenti koji nikada nisu pušili imali su mnogo 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 EGFR ekspresije, HR je iznosio 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 imunohistohemijски korišćenjem EGFR pharmDx kita i koji su definisani kao EGFR negativni ukoliko je obojeno manje od 10% tumorskih ćelija). Kod preostalih 55% pacijenata sa nepoznatim statusom EGFR ekspresije, HR je iznosio 0,77 (95% CI, 0,61-0,98).

Medijana PFS iznosila je 9,7 nedelja u erlotinib grupi pacijenata (95% CI, 8,4 do 12,4 nedelje) u odnosu na 8,0 nedelja u placebo grupi pacijenata (95% CI, 7,9 - 8,1 nedelja).

Objektivna stopa odgovora po RECIST kriterijumima u grupi koja je primala erlotinib bila 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 kretala se u opsegu od 9,7 do 57,6+ nedelja. Udeo pacijenata koji su ostvarili potpun odgovor, parcijalan odgovor ili stabilizaciju bolesti bio je 44,0% u erlotinib grupi u odnosu na 27,5% u placebo grupi pacijenata (p=0,004).

Prednost u preživljavanju sa erlotinibom takođe je primećena kod pacijenata koji nisu postigli objektivni tumorski odgovor (prema RECIST). Ovo je pokazano 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.

Primena erlotiniba dovela je do poboljšanja u pogledu simptoma tako što je značajno prolongirala vreme do pogoršanja kašlja, dispnee i bola u odnosu na placebo.

U dvostruko slepom, randomizovanom ispitivanju faze III (MO22162, CURRENTS) kojim su upoređivane dve doze erlotiniba (300 mg nasuprot 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 nasuprot 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 višu dozu erlotiniba zabeleženo je brožčano 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 više 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 prve linije terapije procenjene su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim, neresekatbilnim ili metastatskim karcinomom pankreasa. Pacijenti su bili randomizovani da primaju erlotinib ili placebo jednom dnevno po kontinuiranom rasporedu zajedno sa gemcitabinom i.v. (1000 mg/m², ciklus 1 – dani 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 tokom osmonedeljnog ciklusa; ciklus 2 i naredni ciklusi - dani 1, 8 i 15 tokom četvoronedeljnog ciklusa [za odobrene doze i režim doziranja za karcinom pankreasa videti *Sažetak karakteristika leka* za gemcitabin]). Erlotinib ili placebo primenjeni su oralno jednom dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarni parametar praćenja ishoda bio je ukupno preživljavanje.

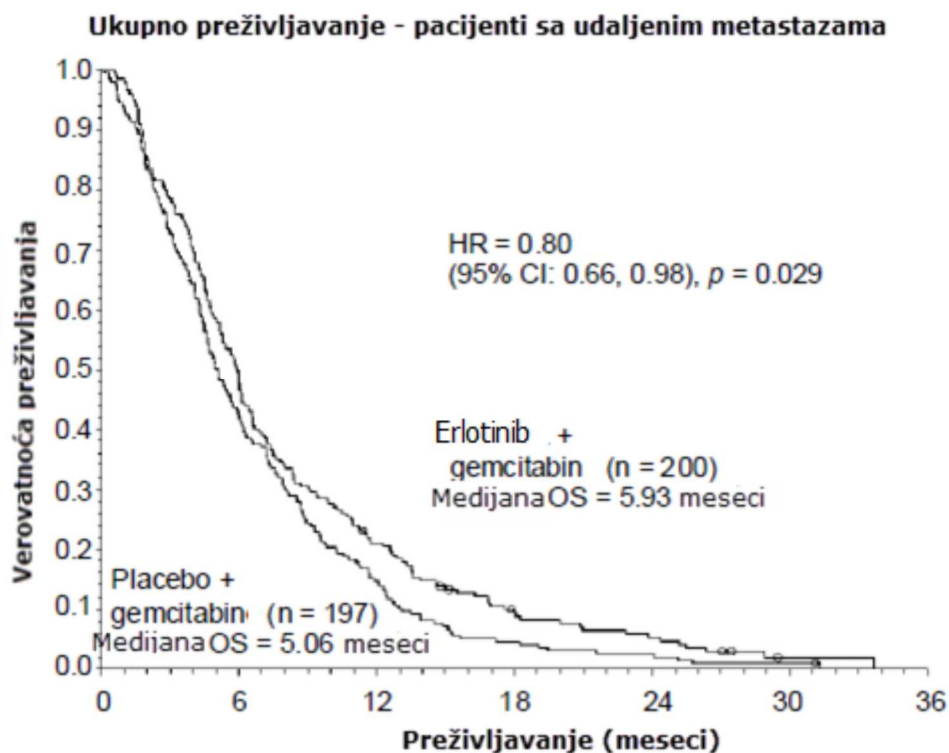
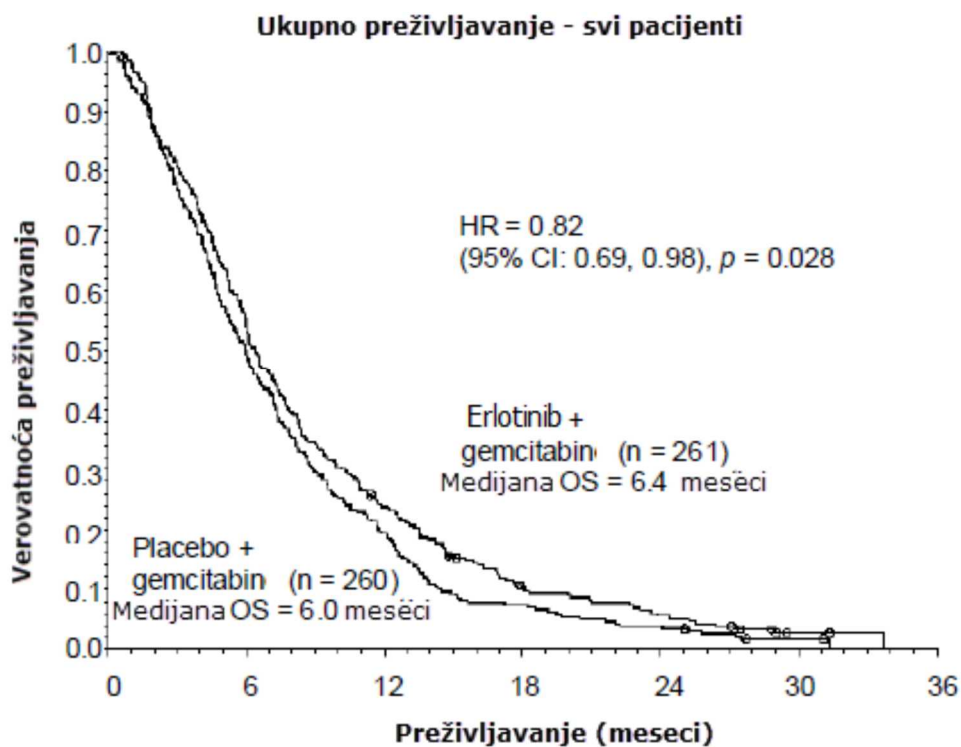
Demografske i karakteristike bolesti pacijenata na početku ispitivanja bile su slične u obe grupe, 100 mg erlotiniba plus gemcitabin ili placebo plus gemcitabin, izuzev što je u grupi erlotinib/gemcitabin bio neznatno veći udeo žena u odnosu na grupu placebo/gemcitabin:

Na početku ispitivanja	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 na početku ispitivanja	77%	76%

Preživljavanje je procenjeno u populaciji predviđenoj za lečenje (ITT - engl. *intent-to-treat*), na osnovu podataka o preživljavanju dobijenih tokom praćenja. Rezultati su prikazani u sledećoj tabeli (rezultati grupe pacijenata sa metastatskim i lokalno uznapredovalim karcinomom izvedeni su iz eksploratorne analize podgrupa).

Ishod	Erlotinib (meseći)	Placebo (meseći)	Δ (meseći)	CI za Δ	HR	CI za HR	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 analizom je pokazano da pacijenti sa povoljnim kliničkim statusom na početku ispitivanja (nizak intenzitet bola, dobar kvalitet života i dobro funkcionalno stanje) imaju više koristi od primene erlotiniba. Ova prednost proizilazi najčešće od prisustva bola niskog intenziteta.

Post-hoc analiza je takođe pokazala da su pacijenti koji su bili na terapiji erlotinibom i kod kojih se razvio osip imali duže vreme ukupnog preživljavanja (OS) u poređenju sa pacijentima kod kojih nije došlo do razvoja osipa (medijana OS 7,2 meseca u odnosu na 5 meseci, HR:0,61). Kod 90% pacijenata koji su bili na terapiji erlotinibom osip se razvio u prva 44 dana. Medijana vremena do pojave osipa bila je 10 dana.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu dostavljanja rezultata ispitivanja erlotiniba u svim podgrupama pedijatrijske populacije u indikacijama NSCLC i karcinom pankreasa (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, maksimalna koncentracija erlotiniba u plazmi postiže se za približno 4 sata. Ispitivanjem na zdravim dobrovoljcima, dobijena je procena apsolutne bioraspodivnosti od 59%. Izloženost se nakon oralne primene može povećati uzimanjem hrane.

Distribucija

Erlotinib ima prosečan prividni volumen distribucije od 232 L i distribuira se u tumorsko tkivo kod ljudi. U studiji na 4 pacijenta (3 sa NSCLC i 1 sa karcinomom larinksa) koji su oralno primali 150 mg/dan erlotiniba, uzorci tkiva tumora dobijeni nakon hiruške ekscizije devetog dana terapije pokazali su da je prosečna koncentracija erlotiniba u tumorskom tkivu 1185 nanograma/g. Ovo je odgovaralo ukupnom proseku od 63% (opseg 5-161%) uočenih maksimalnih koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže. Primarni aktivni metaboliti bili su prisutni u tumoru u prosečnoj koncentraciji od 160 nanograma/g tkiva, što odgovara ukupnom proseku od 113% (opseg 88-130%) uočenih maksimalnih koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže. Vezivanje za proteine plazme je u proseku 95%. Erlotinib se vezuje za serumski albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein (AAG – engl. *alpha-1 acid glycoprotein*).

Biotransformacija

Erlotinib se kod ljudi metaboliše u jetri putem citohroma, prvenstveno preko CYP3A4 i u manjem obimu preko CYP1A2. Metaboličkom klirensu erlotiniba potencijalno doprinosi ekstrahepatični metabolizam preko CYP3A4 u crevima, CYP1A1 u plućima i 1B1 u tumorskom tkivu.

Identifikovana su tri glavna metabolička puta: 1) O-demetilacija jednog ili oba bočna lanca, praćena oksidacijom do karboksilnih kiselina; 2) oksidacija acetilenskog dela praćena hidrolizom do aril karboksilne kiseline i 3) aromatična hidroksilacija fenil-acetilenskog dela. Primarni metaboliti OSI-420 i OSI-413 erlotiniba dobijeni O-demetilacijom bilo kog bočnog lanca imaju uporedivu aktivnost u odnosu na erlotinib u prekliničkim *in vitro* analizama i *in vivo* tumorskim modelima. Prisutni su u plazmi u nivoima ispod 10% od nivoa erlotiniba i pokazuju sličnu farmakokinetiku kao i erlotinib.

Eliminacija

Erlotinib se predominantno izlučuje u obliku metabolita putem fecesa (>90%), dok se mali deo oralno primenjene doze eliminiše putem bubrega (približno 9%) oralno primenjene doze. Manje od 2% oralno primenjene doze se izlučuje u nepromenjenom obliku. Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena na 591 pacijentu na monoterapiji erlotinibom pokazala je prosečan prividni klirens od 4,47 L/sat i medijanu poluvremena eliminacije od 36,2 sata. Stoga, postizanje ravnotežne koncentracije u plazmi treba očekivati za približno 7-8 dana.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, nije primećen klinički značajan odnos između predviđenog prividnog klirensa i starosnog doba pacijenta, telesne mase, pola i etničke pripadnosti. Faktori

samog pacijenta koji su u korelaciji sa farmakokinetikom erlotiniba bili su ukupni serumski bilirubin, AAG i pušenje. Povišene koncentracije ukupnog bilirubina i AAG u serumu bile su povezane sa smanjenim klirensom erlotiniba. Klinička značaj ovih razlika nije razjašnjen. Međutim, pušači su imali povišen stepen klirensa erlotiniba. Ovo je potvrđeno u farmakokinetičkoj studiji, ispitivanjem na zdravim dobrovoljacima, nepušačima i pušačima, koji su primili jednokratnu oralnu dozu erlotiniba od 150 mg. Geometrijska sredina C_{max} bila je 1056 nanograma/mL kod nepušača i 689 nanograma/mL kod pušača, uz srednji odnos vrednosti kod pušača prema nepušačima od 65,2% (95% CI: 44,3 do 95,9; $p=0,031$). Geometrijska sredina PIK_{0-inf} bila je 18726 nanograma·h/mL kod nepušača i 6718 nanograma·h/mL kod pušača sa srednjim odnosom od 35,9% (95% CI: 23,7 do 54,3; $p<0,0001$). Geometrijska sredina C_{24h} bila je 288 nanograma/mL kod nepušača i 34,8 nanograma/mL kod pušača sa srednjim odnosom od 12,1% (95% CI: 4,82 do 30,2; $p=0,0001$).

U pivotalnom ispitivanju faze III NSCLC, pušači su dostigli najniže ravnotežne plazma koncentracije erlotiniba od 0,65 mikrograma/mL ($n=16$), što je približno dva puta manje u odnosu na bivše pušače ili pacijente koji nikada nisu pušili (1,28 mikrograma/mL, $n=108$). Ovaj efekat bio je udružen sa povećanjem od 24% u prividnom plazma klirensu erlotiniba. U ispitivanju faze I povećavanja doze kod NSCLC pacijenata koji su pušači, farmakokinetičke analize u stanju ravnoteže ukazale su na dozno proporcionalno povećanje izloženosti erlotinibu kada je doza povećana sa 150 mg do maksimalne podnošljive doze od 300 mg. Najniža koncentracija u stanju ravnoteže u plazmi 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 u suprotnom koncentracije u plazmi mogu biti snižene.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, izgleda da prisustvo opioida povećava izloženost erlotinibu za oko 11%.

Sprovedena je druga populaciona farmakokinetička analiza koja je uključila podatke o erlotinibu prikupljene od 204 pacijenta sa karcinomom pankreasa koji su bili na terapiji erlotinibom i gemcitabinom. Ova studija je pokazala da su kovarijanse koje utiču na klirens erlotiniba kod pacijenata sa karcinomom pankreasa veoma slične onima koje su već uočene u prethodnoj farmakokinetičkoj analizi monoterapije erlotinibom. Nisu otkriveni novi efekti kovarijansi. Istovremena primena gemcitabina nije imala efekat na plazma klirens erlotiniba.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene posebne studije na pedijatrijskim pacijentima.

Starije osobe

Nisu sprovedene posebne studije na starijim pacijentima.

Oštećenje funkcije jetre

Erlotinib se primarno eliminiše putem jetre. Kod pacijenata sa solidnim tumorima i sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7-9), geometrijska sredina PIK_{0-t} i C_{max} erlotiniba bila je 27000 nanograma·h/mL odnosno 805 nanograma/mL, u poređenju sa 29300 nanograma/h/mL odnosno 1090 nanograma/mL, kod pacijenata sa odgovarajućom funkcijom jetre uključujući pacijente sa primarnim karcinomom jetre ili sa metastazama u jetri. Iako je C_{max} bila statistički značajno niža kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, ova razlika se ne smatra klinički značajnom. Nema dostupnih podataka o uticaju teške disfunkcije jetre na farmakokinetiku erlotiniba. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, povećane serumske koncentracije ukupnog bilirubina bile su udružene sa smanjenim stepenom klirensa erlotiniba.

Oštećenje funkcije bubrega

Erlotinib i njegovi metaboliti se ne izlučuju u značajnoj meri preko bubrega, jer se manje od 9% pojedinačne doze izluči urinom. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, nije uočena klinički značajna veza između klirensa erlotiniba i klirensa kreatinina, ali nema dostupnih podataka za pacijenate 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), bubrezima (bubrežna papilarna nekroza i tubularna dilatacija) i gastrointestinalnom traktu (usporeno pražnjenje želuca i dijareja). Parametri eritrocita bili su sniženi, a leukocita (primarno neutrofila) povišeni. Kao posledica primenjene terapije, zabeležene su i povišene vrednosti ALT, AST i bilirubina. Ovi nalazi uočeni su pri izloženostima značajno nižim od klinički relevantnih izloženosti.

Na osnovu mehanizma dejstva, erlotinib je potencijalno teratogen. Podaci iz studija reproduktivne toksičnosti na pacovima i kunićima pri dozama blizu maksimalne podnošljive doze i/ili dozama toksičnim za majku, pokazali su reproduktivnu (embriotoksičnost kod pacova, resorpciju embriona i fetotoksičnost kod kunića) i razvojnu toksičnost (sporiji rast mladunca i smanjeno preživljavanje pacova), ali nisu pokazali teratogenost niti štetan uticaj na plodnost. Ovi nalazi zapaženi su pri klinički relevantnim izloženostima.

Rezultati konvencionalnih studija genotoksičnosti erlotiniba bili su negativni. Dvogodišnja studija karcinogenosti erlotiniba sprovedena na pacovima i miševima dala je negativan rezultat do izloženosti koja prevazilazi terapijsku izloženost kod ljudi (do 2 puta odnosno 10 puta više, zasnovano na C_{max} i/ili PIK).

Kod pacova je nakon UV zračenja zabeležena blaga fototoksična reakcija na koži.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna (E460);
natrijum-skrobglikolat (tip A);
magnezijum-stearat (E470b).

Film (obloga) tablete:

polivinil-alkohol (E1203);
titan-dioksid (E171);
makrogol 3350 (E1521);
talk (E553b);
metakrilna kiselina-etakrilat kopolimer (1:1) tip A;
natrijum-hidrogenkarbonat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

18 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 Aluminijum-OPA/Alu/PVC blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 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)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-05115-17-001 Erlotinib Remedica, film tablete, 30 x 25mg
515-01-05124-17-001 Erlotinib Remedica, film tablete, 30 x 100mg
515-01-05127-17-001 Erlotinib Remedica, film tablete, 30 x 150mg

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

25.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2019.