**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

1. IME LIJEKA

Fokleros 100 mg, film tablete

Fokleros 150 mg, film tablete

INN: erlotinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fokleros, 100 mg, film tablete:

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svaka film tableta sadrži 70,7 mg laktoze, monohidrat.

Fokleros, 150 mg, film tablete:

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svaka film tableta sadrži 106 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Fokleros, 100 mg, film tablete: Bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa podionom linijom na obje strane, na jednoj strani tableta ima utisnutu oznaku „E9OB“ iznad podione linije i „100“ ispod podione linije. Tableta može biti podjelјena na jednake doze.

Fokleros, 150 mg, film tablete: Bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutom oznakom „E9OB“ na jednoj strani i oznakom „150“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

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

Lijek Fokleros je indikovan 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.

Lijek Fokleros je takođe indikovan za terapiju održavanja (*eng. switch maintenance*) kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC sa EGFR aktivirajućim mutacijama i stabilnom bolešću nakon prve linije hemioterapije.

Lijek Fokleros je takođe indikovan u terapiji pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC nakon neuspjeha bar jednog prethodnog režima hemioterapije. Kod pacijenata sa tumorima bez EGFR aktivirajućih mutacija, lijek Fokleros je indikovan kada se druge terapijske opcije ne smatraju odgovarajućim.

Prilikom propisivanja lijeka Fokleros, treba uzeti u obzir faktore povezane sa produženim preživlјavanjem.

Kod pacijenata sa EGFR-IHC negativnim tumorima nije dokazan benefit preživlјavanja, kao ni drugi klinički relevantni efekti terapije (pogledati dio 5.1).

Karcinom pankreasa

Lijek Fokleros je u kombinaciji sa gemcitabinom indikovan u terapiji metastatskog karcinoma pankreasa.

Prilikom propisivanja lijeka Fokleros, treba uzeti u obzir faktore povezane sa produženim preživlјavanjem (pogledati dijelove 4.2 i 5.1).

Kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću nisu dokazane prednosti u odnosu na preživlјavanje.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Terapiju lijekom Fokleros treba da nadgleda ljekar sa iskustvom u primjeni lijekova za liječenje kancera.

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

Treba sprovesti testiranje na EGFR mutaciju u skladu sa odobrenim indikacijama (pogledati dio 4.1).

Preporučena dnevna doza lijeka Fokleros je 150 mg, primjenjena najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon unosa hrane.

Pacijenti sa karcinomom pankreasa

Preporučena dnevna doza lijeka Fokleros je 100 mg, primjenjena najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon unosa hrane, u kombinaciji sa gemcitabinom (pogledati indikaciju karcinom pankreasa u *Sažetku karakteristika lijeka* za gemcitabin). Kod pacijenata kod kojih se ne razvije osip tokom prvih 4-8 nedelјa terapije, dalјe liječenje lijekom Fokleros treba ponovo razmotriti (pogledati dio 5.1).

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

Lijek Fokleros je dostupan u jačinama od 100 mg i 150 mg.

Istovremena upotreba sa CYP3A4 supstratima i modulatorima može zahtjevati prilagođavanje doze (pogledati dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Erlotinib se eliminiše hepatičnim metabolizmom i bilijarnom ekskrecijom. Iako je izloženost erlotinibu kod pacijenata sa umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh score 7-9) bila slična u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre, potreban je oprez prilikom primjene lijeka Fokleros kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Treba razmotriti smanjenje doze ili prestanak primjene lijeka Fokleros ukoliko se jave teške neželјene reakcije. Bezbjednost i efikasnost erlotiniba nisu ispitivane kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre (AST/SGOT i ALT/SGPT > 5 x ULN). Ne preporučuje se primjena lijeka Fokleros kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre (pogledati dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Bezbjednost i efikasnost erlotiniba nisu ispitivane kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (koncentracija kreatinina u serumu >1,5 puta od gornje granice normale). Na osnovu farmakokinetičkih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (pogledati dio 5.2). Primjena lijeka Fokleros se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost erlotiniba u odobrenim indikacijama nisu ustanovlјene kod pacijenata mlađih od 18 godina. Primjena lijeka Fokleros se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata.

Pušači

Pokazano je da pušenje cigareta smanjuje izloženost erlotinibu za 50-60%. Maksimalna podnošlјiva doza lijeka Fokleros kod pacijenata sa NSCLC koji su pušači iznosi 300 mg. Kod pacijenata koji nastave sa pušenjem cigareta, doza od 300 mg u poređenju sa preporučenom dozom od 150 mg, nije pokazala pobolјšanu efikasnost u drugoj liniji liječenja nakon neuspješne hemioterapije. Podaci o bezbjednosti su bili uporedivi između doza od 300 mg i 150 mg; međutim, kod pacijenata koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brojčano povećanje incidence osipa, intersticijske bolesti pluća i dijareje. Aktivnim pušačima treba savjetovati da prestanu sa pušenjem (pogledati dijelove 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2).

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetlјivost na erlotinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u dijelu 6.1.

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Određivanje statusa EGFR mutacije

Važno je odrediti status EGFR mutacije kada se razmatra primjena lijeka Fokleroskao prve linije liječenja ili terapije održavanja za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC.

Potrebno je sprovesti validiran, robustan, pouzdan i osjetljiv test koji ima unaprijed 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 (eng. *circulating free* cfDNK – 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 iz uzorka plazme.

Pušači

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

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi slični intersticijske bolesti pluća (ILD - engl. *Interstitial Lung Disease*), uklјučujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, povremeno su prijavlјivani kod pacijenata koji su primali erlotinib za liječenje 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, prijavlјene dijagnoze su uklјučivale pneumonitis, radijacioni pneumonitis, alergijski pneumonitis, intersticijska pneumoniju, intersticijska bolest pluća, obliterativni bronhiolitis, plućnu fibrozu, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), alveolitis i infiltraciju pluća. Simptomi su počeli da se ispolјavaju u rasponu od par dana do nekoliko mjeseci nakon početka primjene erlotiniba. Ometajući faktori ili doprinoseći faktori kao što su istovremena ili prethodna hemioterapija, prethodna radijaciona terapija, prethodno postojeće obolјenje plućnog parenhima, metastatsko obolјenje pluća ili plućne infekcije bili su učestali. Veća incidenca ILD (približno 5% sa stopom smrtnosti od 1,5%) primjećena je kod pacijenata u studijama sprovedenim u Japanu.

Kod pacijenata kod kojih se razvije akutni početak novih i/ili progresivnih neobjašnjivih plućnih simptoma kao što su dispnea, kašalј i povišena tjelesna temperatura, terapiju erlotinibom treba obustaviti dok se ne izvrši dijagnostička procjena. Pacijente na istovremenoj terapiji erlotinibom i gemcitabinom treba pažlјivo pratiti zbog mogućnosti razvoja toksičnosti nalik ILD. Ako se utvdi dijagnoza ILD, treba prekinuti primjenu erlotiniba i uvesti odgovarajuću terapiju (pogledati dio 4.8).

Dijareja, dehidratacija, disbalans elektrolita i insuficijencija bubrega

Dijareja (uklјučujući veoma rijetke slučajeve sa smrtnim ishodom) se javila kod približno 50% pacijenata na terapiji erlotinibom; umjerenu ili tešku dijareju treba liječiti na primjer 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 dehidratacijom, terapiju erlotinibom treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće mjere u cilјu liječenja dehidratacije (pogledati dio 4.8). Prijavlјeni su rijetki slučajevi hipokalemije i insuficijencije bubrega (uklјučujući one sa smrtnim ishodom). Neki slučajevi bili su posljedica teške dehidratacije usljed dijareje, povraćanja i/ili anoreksije, dok je u drugim slučajevima istovremena hemioterapija bila doprinoseći faktor. U slučajevima teže ili upornije dijareje, ili stanjima koja vode dehidrataciji, posebno u grupama pacijenata sa otežavajućim faktorima rizika (pogotovo istovremena hemioterapija i primjena drugih lijekova, simptomi ili obolјenja ili druga predisponirajuća stanja, uklјučujući i starije životno doba) terapiju erlotinibom treba prekinuti i sprovesti adekvatne mjere u cilјu intenzivne rehidratacije pacijenata intravenskim putem. Dodatno, kod pacijenata koji su pod rizikom od dehidratacije potrebno je pratiti funkciju bubrega i elektrolite u serumu, uklјučujući kalijum.

Hepatotoksičnost

Tokom primjene erlotiniba prijavlјeni su ozbiljni slučajevi oštećenja jetre izazvanog lijekovima (DILI), uključujući hepatitis, akutni hepatitis i insuficijenciju jetre (uklјučujuću one sa smrtnim ishodom). Faktori rizika mogu uklјučivati već postojeće obolјenje jetre ili istovremenu primjenu hepatotoksičnih lijekova. Periodično ispitivanje funkcije jetre je preporučeno tokom terapije erlotinibom. Učestalost praćenja funkcije jetre treba povećati kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem jetre ili bilijarnom opstrukcijom. Kod pacijenata koji prijavljuju simptome koji mogu ukazivati na oštećenje jetre treba izvršiti hitnu kliničku procjenu i mjerenje testova funkcije jetre. Doziranje erlotiniba treba prekinuti ukoliko su promjene funkcije jetre teške (pogledati dio 4.8). Primjena erlotiniba 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 (uklјučujući neke slučajeve sa smrtnim ishodom). Povećan rizik imaju pacijenti koji istovremeno primaju antiangiogene lijekove, kortikosteroide, NSAIL i/ili hemioterapiju zasnovanu na taksanima ili oni koji u anamnezi imaju peptički ulkus ili divertikularnu bolest. Terapiju erlotinibom treba trajno prekinuti kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja gastrointestinalne perforacije (pogledati dio 4.8).

Bulozne i eksfolijativne promjene na koži

Prijavlјeni su slučajevi buloznih, vezikularnih i eksfolijativnih stanja kože, uklјučujući i veoma rijetke slučajeve koji ukazuju na Stevens-Johnson-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji su u nekim slučajevima bili fatalni (pogledati dio 4.8). Terapiju erlotinibom treba trajno ili privremeno prekinuti ukoliko kod pacijenta dođe do razvoja teških buloznih, vezikularnih ili eksfolijativnih stanja. Pacijente sa buloznim i eksfolijativnim promjenama na koži trebalo bi testirati na kožne infekcije i liječiti u skladu sa lokalnim terapijskim smjernicama.

Poremećaji oka

Pacijente sa znacima i simptomima koji ukazuju na keratitis, akutno stanje ili pogoršanje postojećeg: zapalјenje oka, lakrimacija, osjetljivost na svjetlost, zamaglјen vid, bol u oku i/ili crvenilo oka treba odmah uputiti oftalmologu. Ukoliko se potvrdi dijagnoza ulceroznog keratitisa, potrebno je privremeno ili trajno obustaviti terapiju erlotinibom. U slučaju dijagnoze keratitisa, treba temelјno procjeniti odnos između koristi i rizika od dalјe terapije. Erlotinib treba primjenjivati 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 rijetko su prijavlјeni slučajevi perforacije ili ulceracije rožnjače (pogledati dio 4.8).

Interakcije sa drugim lijekovima

Snažni induktori CYP3A4 mogu smanjiti efikasnost erlotiniba, dok snažni inhibitori CYP3A4 mogu dovesti do povećanja toksičnosti. Istovremenu primjenu lijekova ovog tipa i erlotiniba treba izbjegavati (pogledati dio 4.5).

Druge vrste interakcija

Erlotinib odlikuje smanjena rastvorlјivost pri pH vrijednostima iznad 5. Lijekovi koji menjaju pH vrijednost u gornjim dijelovima gastrointestinalnog trakta, kao što su inhibitori protonske pumpe, H2 antagonisti i antacidi, mogu promjeniti rastvorlјivost erlotiniba, a time i njegovu biološku raspoloživost. Povećanje doze erlotiniba tokom istovremene primjene sa ovim lijekovima, vjerovatno neće nadoknaditi smanjenu izloženost erlotinibu. Treba izbjegavati kombinaciju erlotiniba i inhibitora protonske pumpe. Mada efekti istovremene primjene erlotiniba sa H2 antagonistima i antacidima nisu sasvim poznati, smanjenje biološke raspoloživosti je vjerovatno. Stoga, ovakve kombinacije treba izbjegavati (pogledati dio 4.5). Ukoliko se upotreba antacida smatra neophodnom tokom terapije erlotinibom, treba je sprovesti najmanje 4 sata prije ili 2 sata poslije primjene dnevne doze erlotiniba.

Film tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktozna malapsorpcijom, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih.

Erlotinib i drugi CYP supstrati

Erlotinib je snažan inhibitor CYP1A1, i umjereni 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 primjenjivao istovremeno sa ciprofloksacinom, umjerenim CYP1A2 inhibitorom, izloženost erlotinibu [PIK] značajno se povećala za 39%, dok statistički značajne promjene Cmax nisu primjećene. Slično tome, izloženost aktivnom metabolitu povećala se za oko 60% (PIK) i 48% (Cmax). Klinički značaj tog povećanja nije utvrđen. Potreban je oprez kada se ciprofloksacin ili snažni CYP1A2 inhibitori (npr. fluvoksamin) primjenjuju istovremeno sa erlotinibom. Ukoliko se primjete neželјene reakcije vezane za erlotinib, njegova doza se može smanjiti.

Prethodna ili istovremena primjena erlotiniba nije izmjenila klirens prototipnih CYP3A4 supstrata, midazolama i eritromicina, ali se čini da je biološka raspoloživost oralno primjenjenog midazolama bila smanjena za do 24%. U drugoj kliničkoj studiji, erlotinib nije pokazao uticaj na farmakokinetiku istovremeno primjenjenog supstrata CYP3A4/2C8 paklitaksela. Stoga nije vjerovatan značajan uticaj na klirens drugih CYP3A4 supstrata.

Inhibicija glukuronidacije može izazvati interakcije sa lijekovima koji su supstrati za UGT1A1 i koji se eliminišu isklјučivo 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 liječenju.

Erlotinib se kod lјudi metaboliše u jetri preko hepatičnih citohroma, dominantno preko CYP3A4, a u manjoj mjeri preko CYP1A2. Metaboličkom klirensu erlotiniba potencijalno doprinosi i metabolizam van jetre, preko CYP3A4 u crijevima, 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% Cmax). Prema tome, potreban je oprez prilikom istovremene primjene 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 je istovremena primjena erlotiniba i rifampicina (600 mg oralno, jednom dnevno u periodu od 7 dana), snažnog induktora CYP3A4, dovela do 69% smanjenja medijane vrijednosti PIK erlotiniba. Istovremena primjena 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 izbjegavati istovremenu primjenu erlotiniba sa CYP3A4 induktorima. Kod pacijenata kod kojih je potrebna istovremena primjena erlotiniba i snažnog induktora CYP3A4, kao što je rifampicin, treba razmotriti povećanje doze na 300 mg uz pažlјivo praćenje pacijenta sa aspekta bezbjednosti primjene (uklјučujući funkciju jetre i bubrega i serumske elektrolite), i ukoliko se dobro podnosi u periodu dužem od 2 nedelјe, treba razmotriti dalјe povećanje doze na 450 mg uz pažlјivo praćenje bezbjednosti terapije. Do smanjene izloženosti takođe može doći i pri primjeni drugih induktora npr. fenitoina, karbamazepina, barbiturata ili kantariona (*hypericum perforatum*). Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni 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 prijavlјeni su slučajevi interakcije sa kumarinskim antikoagulansima, uklјučujući varfarin, koji su vodili povećanju INR vrijednosti (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 cilјu uočavanja eventualnih promjena u vrijednostima protrombinskog vremena ili INR.

Erlotinib i statini

Kombinacija erlotiniba i statina može povećati rizik od razvoja miopatije indukovane statinima, uklјučujući i rabdomiolizu, što je rijetko zabilježeno.

Erlotinib i pušači

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija su pokazali značajno 2,8-, 1,5- i 9 puta smanjenje PIKinf, Cmax i koncentracije u plazmi nakon 24 sata, respektivno, nakon primjene erlotiniba kod pušača u poređenju sa primjenom kod nepušača. Stoga pacijente koji puše treba podstaknuti da prestanu da puše, što je prije moguće, prije početka terapije erlotinibom, jer u suprotnom može doći do smanjenja koncentracija erlotiniba u plazmi. Prema podacima CURRENTS ispitivanja, nije bilo dokaza da je korist liječenja kod aktivnih pušača veća pri primjeni više doze erlotiniba (300 mg) nego pri primjeni preporučene doze od 150 mg. Podaci o bezbjednosti doza od 300 mg i 150 mg su bili uporedivi; međutim, kod pacijenata koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brojčano povećanje incidence osipa, intesticijalne bolesti pluća i dijareje (pogledati dijelove 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

Erlotinib i inhibitori P-glikoproteina

Erlotinib je supstrat P-glikoproteina, transportera aktivnih supstanci. Istovremena primjena sa inhibitorima P-glikoproteina, npr. sa ciklosporinom i verapamilom, može dovesti do izmjenjene distribucije i/ili izmjenjene eliminacije erlotiniba. Posljedice ove interakcije za npr. CNS toksičnost nisu utvrđene. U ovakvim situacijama potreban je oprez.

Erlotinib i lijekovi koji menjaju pH vrijednost

Erlotinib odlikuje smanjena rastvorlјivost pri pH vrijednostima iznad 5. Lijekovi koji menjaju pH vrijednost u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta mogu promjeniti rastvorlјivost erlotiniba, a time i njegovu biološku raspoloživost. Istovremena primjena erlotiniba sa omeprazolom (inhibitorom protonske pumpe), smanjila je izloženost erlotinibu (PIK) i maksimalnu koncentraciju (Cmax) za 46%, odnosno za 61%. Nije bilo promjene Tmax ili poluvremena eliminacije. Istovremena primjena erlotiniba i 300 mg ranitidina (antagoniste H2 receptora), smanjila je izloženost erlotinibu (PIK) za 33% i maksimalnu koncentraciju (Cmax) za 54%. Povećanje doze erlotiniba pri istovremenoj primjeni sa ovim lijekovima vjerovatno neće nadoknaditi smanjenje izloženosti erlotinibu. Međutim, kada je doziranje erlotiniba raspoređeno 2 sata prije ili 10 sati nakon primjene ranitidina (u dozi od 150 mg dva puta dnevno), izloženost erlotinibu (PIK) i maksimalna koncentracija (Cmax) smanjene su za samo 15% odnosno za 17%. Efekat antacida na resorpciju erlotiniba nije ispitivan, ali resorpcija može biti narušena, što dovodi do nižih nivoa erlotiniba u plazmi. Ukratko, istovremenu primjenu erlotiniba i inhibitora protonske pumpe treba izbjegavati. Ukoliko je neophodna primjena antacida za vrijeme terapije erlotinibom, treba ih primjeniti najmanje 4 sata prije ili 2 sata nakon primjene dnevne doze erlotiniba. Ukoliko se razmatra primjena ranitidina, potrebno je adekvatno rasporediti doziranje tako da se erlotinib mora uzeti najmanje 2 sata prije ili 10 sati nakon primjene 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 primjena erlotiniba sa karboplatinom i paklitakselom dovela je do povećanja ukupne vrijednosti PIK0-48 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 karboplatinu kao što je oštećenje funkcije bubrega. Nije bilo značajnih efekata karboplatina ili paklitaksela na farmakokinetiku erlotiniba.

Erlotinib i kapecitabin

Kapecitabin može povećati koncentraciju erlotiniba. Kada je erlotinib primjenjen u kombinaciji sa kapecitabinom, došlo je do statistički značajnog povećanja vrijednosti PIK erlotiniba i graničnog povećanja Cmax u poređenju sa vrijednostima uočenim u drugoj studiji gde je erlotinib primjenjivan samostalno. Nije bilo značajnog uticaja erlotiniba na farmakokinetiku kapecitabina.

Erlotinib i inhibitori proteazoma

Usljed mehanizma djelovanja, može se očekivati da inhibitori proteazoma, uklјučujući bortezomib, utiču na efekte inhibitora EGFR, uklјučujući erlotinib. Ovakav uticaj podržavaju ograničeni klinički podaci i pretklinička ispitivanja koja pokazuju degradaciju EGFR preko proteazoma.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni erlotiniba kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su da nema dokaza o teratogenosti ili abnormalnosti porođaja. Međutim, štetan uticaj na trudnoću se ne može isklјučiti pošto su studije na pacovima i kunićima pokazale povećan embrio/fetalni letalitet (pogledati dio 5.3). Potencijalni rizik za lјude nije poznat.

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama koje mogu da rađaju se mora savjetovati da izbjegavaju trudnoću za vrijeme terapije erlotinibom. Tokom terapije treba koristiti odgovarajuću kontracepciju i sa njom nastaviti još najmanje 2 nedelјe nakon završetka ove terapije. 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 mlijeko. Nisu sprovedena ispitivanja kojim bi se procijenio uticaj erlotiniba na stvaranje mlijeka ili njegova prisutnost u majčinom mlijeku. Pošto je moguća opasnost po odojče nepoznata, majke treba savjetovati da ne doje za vrijeme terapije erlotinibom i najmanje dvije nedelјe nakon primjene posljednje doze ovog lijeka.

Plodnost

Studije na životinjama nisu dale dokaze o štetnom uticaju na plodnost. Međutim, štetno dejstvo na plodnost se ne može isklјučiti jer su studije na životinjama pokazale uticaj na reproduktivne parametre (pogledati dio 5.3). Potencijalni rizik za lјude nije poznat.

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama; međutim

erlotinib se ne povezuje sa narušenim mentalnim sposobnostima.

**4.8. Neželјena djelovanja**

Procjena bezbjednosti 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 neželјenih reakcija prijavlјenih u kliničkim ispitivanjima primjene erlotiniba u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemioterapijom sumirana je prema stepenu toksičnosti u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (eng. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC) u Tabeli 1. Prikazane neželјene reakcije su one koje su prijavlјene kod najmanje 10% pacijenata (u erlotinib grupi) i javlјale su se češće (≥3%) kod pacijenata na terapiji erlotinibom nego u grupi za poređenje. Ostale neželјene reakcije, uklјučujući one iz drugih ispitivanja, sažeto su prikazane u Tabeli 2.

Neželјena djelovanja iz kliničkih ispitivanja (Tabela 1) i druga neželjena djelovanja (Tabela 2) su prikazana u skladu sa MedRA klasifikacijom sistema organa. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželјenu reakciju se zasniva na sljedećoj konvenciji: veoma česta (≥1/10); česta (≥1/100 do <1/10); povremena (≥1/1000 do <1/100); rijetka (≥1/10000 do <1/1000); veoma rijetka (<1/10000), nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželјene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbilјnosti.

Nemikrocelularni karcinom pluća (primjena erlotiniba kao monoterapije)

Prva linija terapije pacijenata sa EGFR mutacijama

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

Najčešće uočene neželјene reakcije kod pacijenata na terapiji erlotinibom u studiji ML20650 bile su osip i dijareja (bilo kog stepena 80% odnosno 57%), u najvećem broju slučajeva stepena težine 1/2 koje su mogle biti riješene 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 kod 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 slijepa, randomizovana, placebo kontrolisana ispitivanja faze III BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO); erlotinib je primjenjen 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 bezbjednosni signali.

Najčešće uočene neželјene 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 dalјe linije terapije

U randomizovanom dvostruko slijepom ispitivanju (BR.21; gde je erlotinib primjenjen kao terapija druge linije), najčešće prijavlјivane neželјene reakcije bile su osip (75%) i dijareja (54%). Većina neželјenih reakcija je bila stepena težine 1/2, i riješene 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 neželјena 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 vrijeme do pojave osipa bilo je 8 dana, dok je srednje vrijeme do pojave dijareje bilo 12 dana.

Uopšteno, osip se manifestuje kao blag ili umjereni eritematozni i papulopustularni osip, koji se može pojaviti ili pogoršati na područjima izloženim suncu. Pacijentima koji su izloženi suncu savjetuje se zaštitna odeća i/ili upotreba krema za zaštitu od sunca sa odgovarajućim faktorom (npr. mineralnog sastava).

Karcinom pankreasa (primjena erlotiniba istovemeno sa gemcitabinom)

Najčešće prijavlјene neželјene 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 prijavlјeni kod 5% pacijenata. Srednje vrijeme do pojave osipa i dijareje bilo je 10 odnosno 15 dana. I osip i dijareja doveli su do smanjenja doze kod 2% pacijenata, a do obustave kod do 1% pacijenata na terapiji erlotinibom i gemcitabinom.

Tabela 1 - Neželјene reakcije koje se javlјaju kod ≥ 10% pacijenata u ispitivanjima BR.21 (terapija erlotinibom) i PA.3 (terapija erlotinibom i gemcitabinom) i neželјene reakcije koje se javlјaju češće (≥3%) u poređenju sa placebom u ispitivanjima BR.21 (terapija erlotinibom) i PA.3 (terapija erlotinibom i gemcitabinom).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | |  | | --- | | **Erlotinib (BR.21)**  **N = 485** | | | | **Erlotinib (PA.3)**  **N = 259** | | |  | |  | **Kategorija najveće učestalosti** |
| |  | | --- | | **NCI-CTC Stepen** | | **Bilo koji stepen** | **3** | **4** | **Bilo koji stepen** | **3** | **4** |  |  |  |
| **MedDRA Preporučen termin** | **%** | **%** | **%** | **%** | **%** | **%** |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Infekcije i infestacije\** | 24 | 4 | 0 | 31 | 3 | <1 |  |  |  | veoma česta |
| *Poremećaji metabolizma i ishrane* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Anoreksija | 52 | 8 | 1 | - | - | - |  |  |  | veoma česta |
| Smanjenje tjelesne mase | - | - | - | 39 | 2 | 0 |  |  |  | veoma česta |
| *Poremećaji oka* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Keratokonjuktivitis sicca | 12 | 0 | 0 | - | - | - |  |  |  | veoma česta |
| Konjuktivitis | 12 | <1 | 0 | - | - | - |  |  |  | veoma česta |
| *Psihijatrijski poremećaji* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Depresija | - | - | - | 19 | 2 | 0 |  |  |  | veoma česta |
| *Poremećaji nervnog sistema* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Neuropatija | - | - | - | 13 | 1 | <1 |  |  |  | veoma česta |
| Glavobolјa | - | - | - | 15 | <1 | 0 |  |  |  | veoma česta |
| *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Dispena | 41 | 17 | 11 | - | - | - |  |  |  | veoma česta |
| Kašalј | 33 | 4 | 0 | 16 | 0 | 0 |  |  |  | veoma česta |
| *Gastrointestinalni poremećaji* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 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 |
| *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 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 |
| *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 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, uklјučivale su pneumoniju, sepsu i celulitis.

\*\*Može da dovede do dehidratacije, hipokalemije i insuficijencije bubrega.

\*\*\*Osip obuhvata i akneformni dermatitis.

- Označava procenat ispod praga.

Tabela 2 - Pregled neželјenih reakcija po kategorijama učestalosti

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  | | --- | | **Sistem organa** | | **Veoma česta**  **(≥1/10)** | **Česta**  **(≥1/100 to <1/10)** | **Povremena**  **(≥1/1,000 to <1/100)** | **Rijetka**  **(≥1/10,000**  **to <1/1,000)** | **Veoma rijetka**  **(<1/10,000)** | **Nepoznato8** |
| Poremećaji oka |  | Keratitis  Konjuktivitis1 | Promjene na trepavicama 2 |  | Perforacije kornee  Ulceracije kornee  Uveitis |  |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji |  | Epistaksa | Intersticijska bolest pluća (ILD)3 |  |  |  |
| Gastrointestinalni poremećaji | Dijareja7 | Gastrointestinalno krvarenje4, 7 | Gastrointestinalne perforacije7 | Pneumatoza crijeva |  |  |
| Hepatobilijarni poremećaji | Abnormalni rezultati testova funkcije jetre 5 |  |  | Insuficijencija jetre 6  Hepatitis |  | Akutni hepatitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Osip | Alopecija  Suva koža1  Paronihija  Folikulitis  Akne/ Akneiformni dermatitis  Kožne fisure | Hirzutizam  Promjene obrva  Lomlјivi i krti nokti  Blage kožne reakcije kao što je hiperpigmentacija | Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije | Stevens-Johnson-ov sindrom/Toksična epidermalna nekroliza7 |  |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema |  | Insuficijencija bubrega1 | Nefritis1  Proteinurija1 |  |  |  |

1 U kliničkoj studiji PA.3

2 Uklјučujući urastanje trepavica, izražen rast i zadeblјavanje trepavica.

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

4 U kliničkim studijama, neki slučajevi su bili povezani sa istovremenom primjenom varfarina, a neki sa istovremenom primjenom NSAIL (pogledati dio 4.5).

5 Uklјučujući povišene vrijednosti 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 umjerenog intenziteta, prolaznog karaktera ili povezani sa metastazama u jetri.

6 Uklјučujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Faktori rizika mogu uklјučivati postojeću bolest jetre ili istovremenu primjenu hepatotoksičnih lijekova (pogledati dio 4.4).

7 Uklјučujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (pogledati dio 4.4).

8Ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Simptomi

Pojedinačna oralna doza do 1000 mg erlotiniba kod zdravih osoba, i do 1600 mg kod pacijenata oboljelih od karcinoma se dobro podnosi. Zdrave osobe su loše podnosile ponovlјeno doziranje od 200 mg dva puta dnevno poslije samo nekoliko dana doziranja. Na osnovu podataka iz ovih ispitivanja, teške neželјene reakcije kao što su dijareja, osip i moguća povećana aktivnost aminotransferaza jetre mogu se javiti pri primjeni doza viših od preporučene.

Terapija

U slučaju sumnje na predoziranje, primjenu erlotiniba treba obustaviti i započeti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

**5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

**ATC šifra:** L01EB02

Mehanizam djelovanja

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 zaustavlјa i indukuje se smrt ćelija preko intrizičkog puta apoptoze. Regresija tumora primjećena 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 primjenjen kao monoterapija)*

Efikasnost erlotiniba u prvoj liniji terapije pacijenata sa EGFR aktivirajućim mutacijama kod NSCLC pokazana je u randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze III (ML20650, EURTAC). Ova studija sprovedena je na pacijentima bijele rase sa metastatskim ili lokalno uznapredovalim NSCLC (stadijum IIIB i IV) koji nisu prethodno bili na hemioterapiji ili bilo kojoj drugoj sistemskoj antitumorskoj 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 bili 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 preživlјavanje bez progresije bolesti (PFS engl. *progression-free survival*) procjenjen od strane istraživača. Rezultati efikasnosti su sumirani u Tabeli 3.

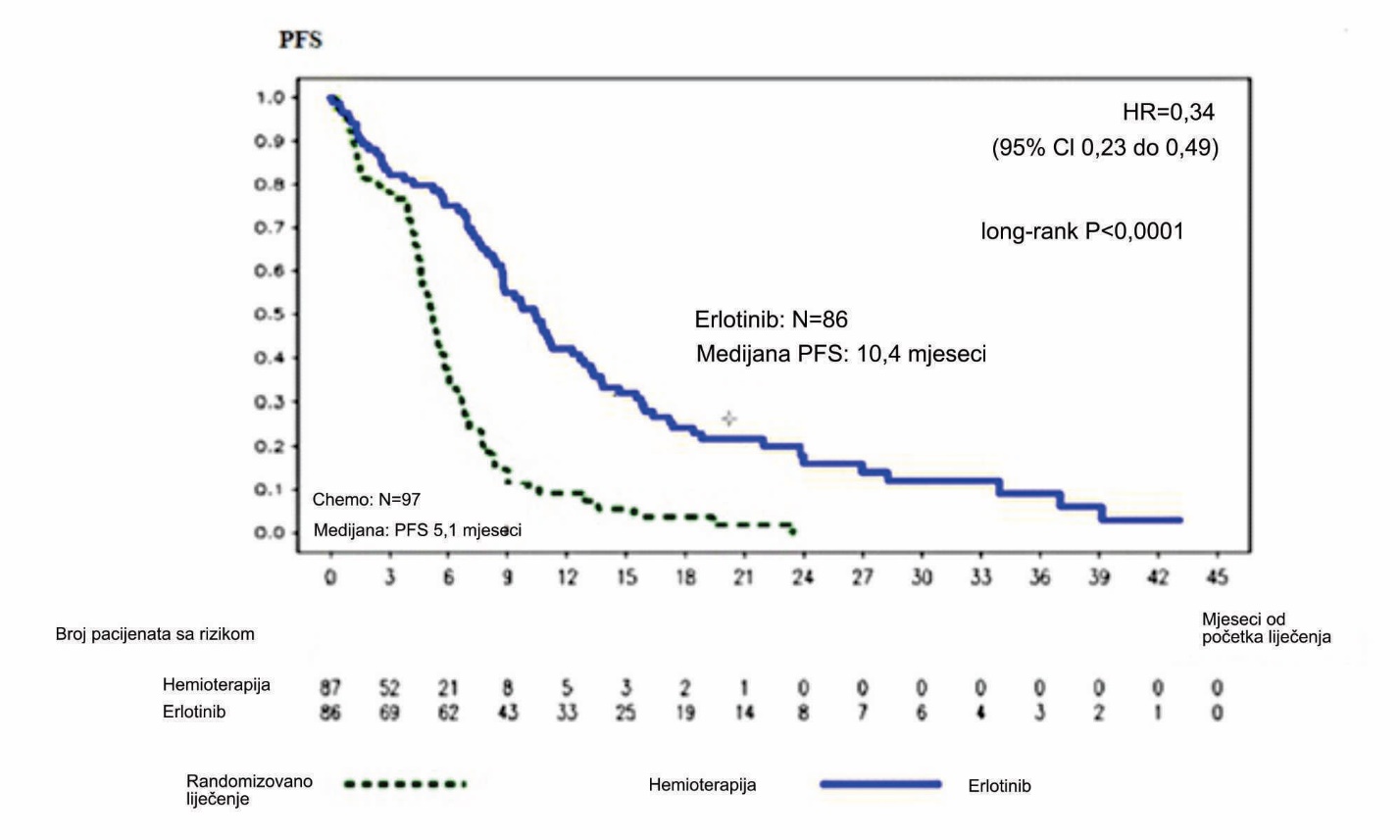
Slika 1 - Kaplan-Meier kriva PFS prema ocjeni istraživača u ispitivanju ML20650 (EURTAC) (podaci zaklјučno sa aprilom 2012.) ****

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Erlotinib** | **Hemiote-rapija** | **Omjer rizika**  **(95% CI)** | **p-vrijednost** |
| Unaprijed  planirana  međuanaliza (sa 35% podataka  za OS  (n=153)  Datum presjeka: Avgust 2010. |  | n=77 | n=76 |  |  |
| |  | | --- | | Primarni parametar praćenja ishoda: (PFS, medijana u mjesecima \* | |  |  |  |  |
| Procjena istraživača \*\* | 9.4 | 5.2 | 0.42  [0.27-0.64] | p<0.0001 |
| Nezavisna procjena \*\* | 10.4 | 5.4 | 0.47  [0.27-0.78] | p=0.003 |
| Najbolјa ukupna stopa odgovora (CR/PR) | 54.5% | 10.5% |  | p<0.0001 |
| Ukupno preživlјavanje (OS) (mjeseci) (eng. overall survival) | 22.9 | 18.8 | 0.80  [0.47-1.37] | p=0.4170 |
| Eksplorativna analiza  (sa 40% podataka za OS)  (n=173)  Datum presjeka:  Januar 2011. |  | n=86 | n=87 |  |  |
| PFS (medijana u mjesecima), Procjena istraživača | 9.7 | 5.2 | 0.37  [0.27-0.54] | p<0.0001 |
| Najbolјa ukupna stopa odgovora (CR/PR) | 58.1% | 14.9% |  | p<0.0001 |
| OS (mjeseci) | 19.3 | 19.5 | 1.04  [0.65-1.68] | p=0.8702 |
| Ažurirana analiza  (sa 62% podataka za OS)  (n=173)  Datum presjeka:  April 2012. |  | n=86 | n=87 |  |  |
| PFS (medijana u mjesecima) | 10.4 | 5.1 | 0.34  [0.23-0.49] | p<0.0001 |
| OS\*\*\* (mjeseci) | 22.9 | 20.8 | 0.93  [0.64-1.36] | p=0.7149 |

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

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

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

\*\* Ukupna stopa podudarnosti između procjene istraživača 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 dalјe terapiju erlotinibom.

*Terapija održavanja kod pacijenata sa NSCLC nakon prve linije hemioterapije (erlotinib primjenjen kao monoterapija)*

Efikasnost i bezbjednost erlotiniba kao terapije održavanja nakon prve linije hemioterapije kod NSCLC ispitana je u randomizovanoj, dvostruko slijepoj, 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 primjene 4 ciklusa dvostruke hemioterapije na bazi platine. Pacijenti su bili 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 uklјučivao je preživlјavanje bez progresije bolesti (PFS) kod svih pacijenata. Demografske i karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su dobro ujednačene između dvije grupe ispitanika. Pacijenti sa ECOG PS>1, značajnim hepatičkim ili renalnim komorbiditetima nisu bili uklјučeni 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 zabilježena 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 preživlјavanje 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-TKIs).

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 doživjeli progresiju bolesti nakon 4 ciklusa hemioterapije na bazi platine.

Cilј studije bio je da se uporedi ukupno preživlјavanje prve linije terapije održavanja erlotinibom u odnosu na primjenu erlotiniba u trenutku progresije bolesti. Ispitivanje nije postiglo primarni parametar praćenja ishoda. Ukupno preživlјavanje (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 primjena erlotiniba kao prve linije terapije održavanja kod pacijenata bez EGFR aktivirajuće mutacije.

*Terapija NSCLC nakon neuspjeha primjene najmanje jednog režima hemioterapije (erlotinib primjenjen kao monoterapija)*

Efikasnost i bezbjednost erlotiniba kao druge/treće linije terapije pokazane su u randomizovanoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji (BR.21), koja je uklјučila 731 pacijenta sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC nakon neuspjeha 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 uklјučivali ukupno preživlјavanje, preživlјavanje bez progresije bolesti, stopu odgovora, trajanje odgovora, vrijeme do pogoršanja simptoma povezanih sa karcinomom pluća (kašalј, dispnea i bol) i bezbjednost. Primarni parametar praćenja ishoda bilo je preživlјavanje.

Demografske karakteristike bile su dobro izbalansirane između dvije grupe. Oko dvije trećine pacijenata bili su muškarci, a otprilike jedna trećina pacijenata je imala prije početka terapije (bazalni nivo) ECOG performans status (PS) od 2, a 9% su imali ECOG PS 3. Devedeset i tri procenta 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 preživjelih nakon 12 mjeseci bio je 31,2% u erlotinib grupi i 21,5% u placebo grupi. Medijana ukupnog preživlјavanja iznosila je 6,7 mjeseci u erlotinib grupi pacijenata (95% CI, 5,5 do 7,8 mjeseci) u odnosu na 4,7 mjeseci u placebo grupi (95% CI, 4,1 do 6,3 meseca).

Efekat na ukupno preživlјavanje ispitivan je unutar različitih podgrupa pacijenata. Efekat erlotiniba na ukupno preživlјavanje bio je sličan kod pacijenata koji su imali performans status (ECOG na početku liječenja 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 mlađih od 65 godina (HR=0,75, 95% CI 0,6-0,9) ili 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) ili više od jednog prethodnog režima (HR=0,75, 95% CI 0,6-1,0), bijelaca (HR=0,79; 95% CI 0,6-1,0) ili pacijenata azijskog porijekla (HR=0,61, 95% CI 0,4-1,0), pacijenata sa adenokarcinomom (HR=0,71, 95% CI 0,6-0,9) ili 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 postavlјanju dijagnoze (HR=0,92, 95% CI 0,7-1,2) ili stadijumu bolesti < IV pri postavlјanju dijagnoze (HR=0,65, 95% CI 0,5-0,8). Pacijenti koji nikada nisu pušili imali su mnogo veću korist od terapije erlotinibom (preživlјavanje 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 imunohistohemijski 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 nedelјa u erlotinib grupi pacijenata (95% CI, 8,4 do 12,4 nedelјe) u odnosu na 8,0 nedelјa u placebo grupi pacijenata (95% CI, 7,9 - 8,1 nedelјa).

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 procijenila je nezavisna centralna komisija (stopa odgovora 6,2%), a kod 401 pacijenta stopu odgovora procijenio je istraživač (stopa odgovora 11,2%).

Medijana trajanja odgovora iznosila je 34,3 nedelјe, i kretala se u opsegu od 9,7 do 57,6+ nedelјa. Udio pacijenata koji su ostvarili potpun odgovor, parcijalan odgovor ili stabilizaciju bolesti bio je 44,0% u erlotinib grupi u odnosu na 27,5% u grupi pacijenata koja su dobijala placebo (p=0,004).

Prednost u preživlјavanju sa erlotinibom takođe je primjećena kod pacijenata koji nisu postigli objektivan tumorski odgovor (prema RECIST). Ovo je pokazano vrijednošću HR za smrtni ishod od 0,82 (95% CI, 0,68 do 0,99) među pacijentima čiji je najbolјi odgovor bio stabilna bolest ili progresija bolesti.

Primjena erlotiniba dovela je do pobolјšanja u pogledu simptoma tako što je značajno prolongirala vrijeme do pogoršanja kašlјa, dispnee i bola u odnosu na placebo.

U dvostruko slijepom, randomizovanom ispitivanju faze III (MO22162, CURRENTS) kojim su upoređivane dvije doze erlotiniba (300 mg nasuprot 150 mg) kod pacijenata pušača (srednja vrijednost 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 nedelјa).

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). Bezbjednosni podaci za doze od 300 mg i 150 mg bili su uporedivi; međutim, kod pacijenata koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brojčano povećanje incidence osipa, intersticijske bolesti pluća i dijareje. Na osnovu podataka CURRENTS studije, nije bilo dokaza da je korist terapije kod aktivnih pušača veća pri primjeni više doze erlotiniba od 300 mg u poređenju sa primjenom preporučene doze od 150 mg.

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

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

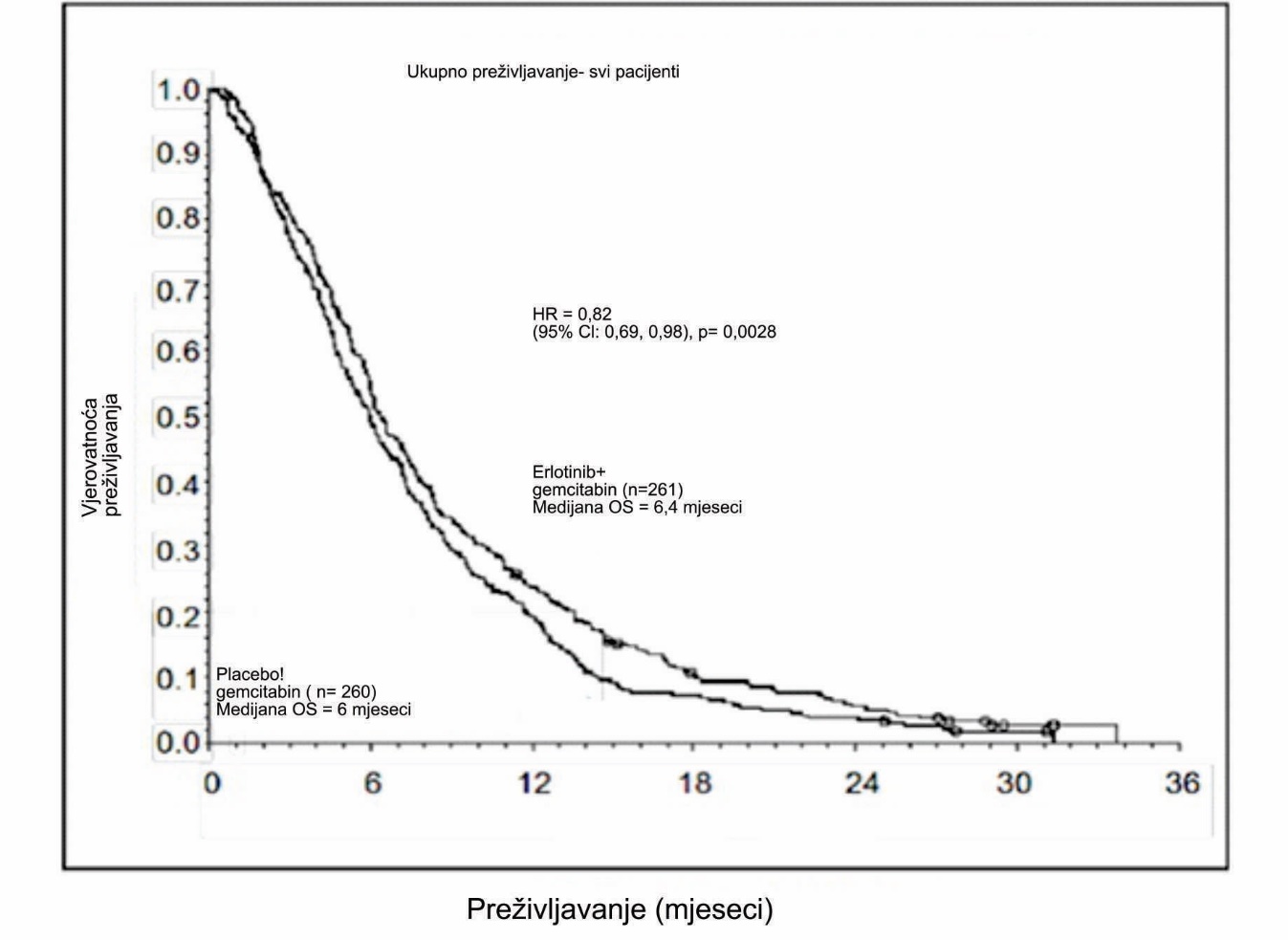
Efikasnost i bezbjednost erlotiniba u kombinaciji sa gemcitabinom kao prve linije terapije procijenjene su u randomizovanoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim, neresektabilnim ili metastatskim karcinomom pankreasa. Pacijenti su bili randomizovani da primaju erlotinib ili placebo jednom dnevno po kontinuiranom rasporedu zajedno sa gemcitabinom IV (1000 mg/m2, ciklus 1 – dani 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 tokom osmonedelјnog ciklusa; ciklus 2 i naredni ciklusi - dani 1, 8 i 15 tokom četvoronedelјnog ciklusa [za odobrene doze i režim doziranja za karcinom pankreasa pogledati Sažetak karakteristika lijeka za gemcitabin]). Erlotinib ili placebo primenjeni su oralno jednom dnevno do progresije bolesti ili neprihvatlјive toksičnosti. Primarni parametar praćenja ishoda bio je ukupno preživlјavanje.

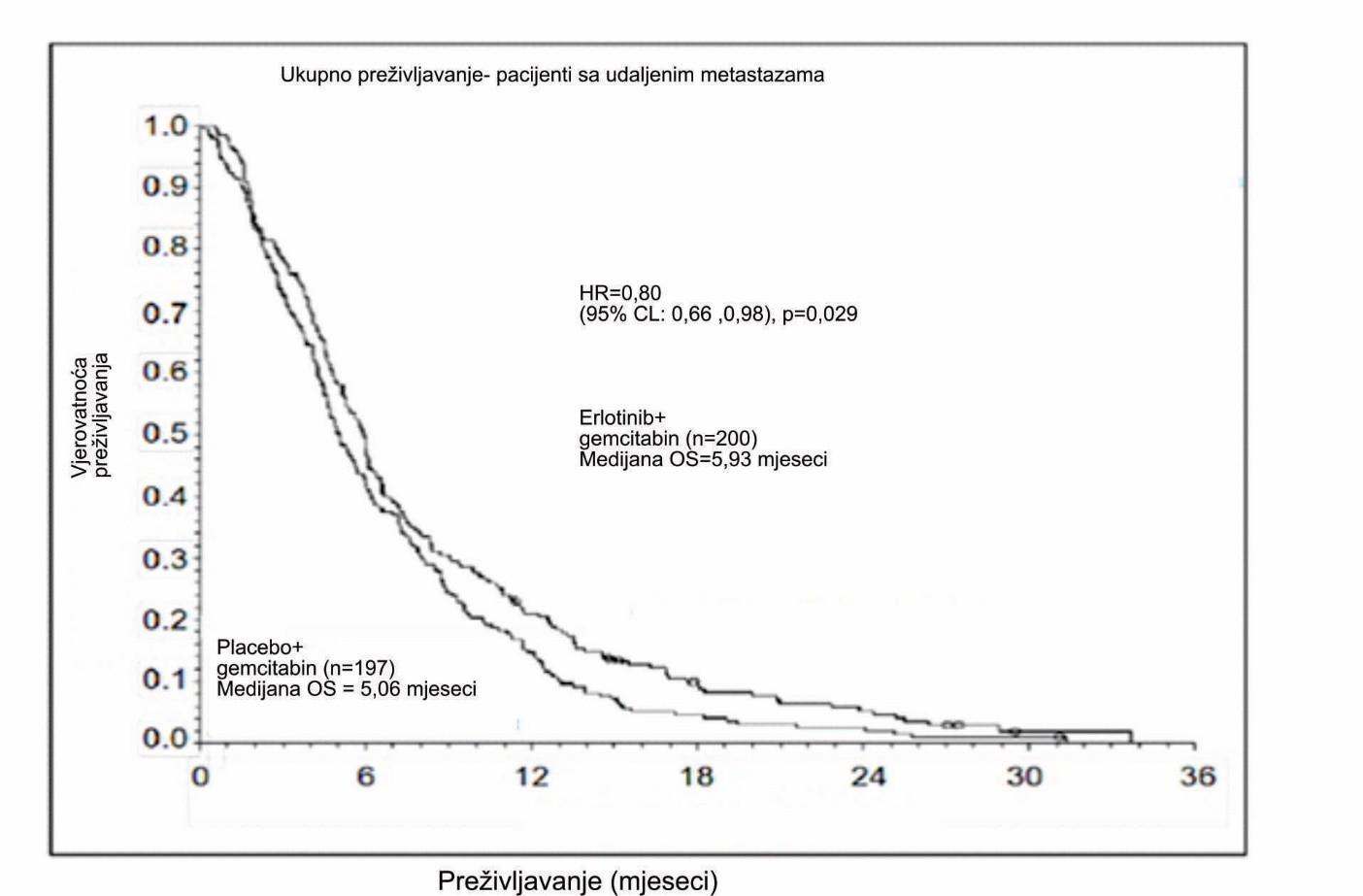
Demografske i karakteristike bolesti pacijenata na početku ispitivanja bile su slične u obe grupe, 100 mg erlotiniba plus gemcitabin ili placebo plus gemcitabin, izuzev što je u grupi erlotinib/gemcitabin bio neznatno veći udeo žena u odnosu na grupu placebo/gemcitabin:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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% |

Preživlјavanje je procijenjeno u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT - engl. *intent-to-treat*), na osnovu podataka o preživlјavanju 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 (mjeseci)** | **Placebo (mjeseci)** | **Δ (mjeseci)** | **CI za Δ** | **HR** | **CI za HR** | ***p-* vrijednost** |
| Ukupna populacija | | | | | | | |
| Medijana ukupnog preživlјavanja | 6.4 | 6.0 | 0.41 | -0.54-1.64 | 0.82 | 0.69-0.98 | 0.028 |
| Srednja vrijednost ukupnog preživlјavanja | 8.8 | 7.6 | 1.16 | -0.05-2.34 |
| Populacija sa metastazama | | | | | | | |
| Medijana ukupnog preživlјavanja | 5.9 | 5.1 | 0.87 | -0.26-1.56 | 0.80 | 0.66-0.98 | 0.029 |
| Srednja vrijednost ukupnog preživlјavanja | 8.1 | 6.7 | 1.43 | 0.17-2.66 |
| Populacija sa lokalno uznapredovalom bolešću | | | | | | | |
| Medijana ukupnog preživlјavanja | 8.5 | 8.2 | 0.36 | -2.43-2.96 | 0.93 | 0.65-1.35 | 0.713 |
| Srednja vrijednost ukupnog preživlјavanja | 10.7 | 10.5 | 0.19 | -2.43-2.69 |





*Post-hoc* analizom je pokazano da pacijenti sa povolјnim kliničkim statusom na početku ispitivanja (nizak intenzitet bola, dobar kvalitet života i dobro funkcionalno stanje) imaju više koristi od primjene 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 preživlјavanja (OS) u poređenju sa pacijentima kod kojih nije došlo do razvoja osipa (medijana OS 7,2 mjeseci u odnosu na 5 mjeseci, 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 lijekove je izuzela obavezu dostavlјanja rezultata ispitivanja erlotiniba u svim podgrupama pedijatrijske populacije u indikacijama NSCLC i karcinom pankreasa (pogledati dio 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

**5.2. Farmakokinetički podaci**

Resorpcija

Nakon oralne primjene, maksimalna koncentracija erlotiniba u plazmi postiže se za približno 4 sata. Ispitivanjem na zdravim dobrovolјcima, dobijena je procjena apsolutne bioraspoloživosti od 59%. Izloženost se nakon oralne primjene može povećati uzimanjem hrane.

Distribucija

Erlotinib ima prosječan prividni volumen distribucije od 232 l i distribuira se u tumorsko tkivo kod lјudi. 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 prosječna koncentracija erlotiniba u tumorskom tkivu 1185 nanograma/g tkiva. Ovo je odgovaralo ukupnom prosjeku od 63% (opseg 5-161%) uočenih maksimalnih koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže. Primarni aktivni metaboliti bili su prisutni u tumoru u prosječnoj koncentraciji od 160 nanograma/g tkiva, što odgovara ukupnom prosjeku od 113% (opseg 88-130%) uočenih maksimalnih koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže.

Vezivanje za proteine plazme je u prosjeku 95%. Erlotinib se vezuje za serumski albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein (AAG – engl. *alpha-1 acid glycoprotein*).

Biotransformacija

Erlotinib se kod lјudi metaboliše u jetri putem citohroma, prvenstveno preko CYP3A4 i u manjem obimu preko CYP1A2. Metaboličkom klirensu erlotiniba potencijalno doprinosi ekstrahepatični metabolizam preko CYP3A4 u crijevima, 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 dijela 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 pretkliničkim *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 samo mali dio eliminiše putem bubrega (približno 9%) nakon oralno primjenjene doze. Manje od 2% oralno primjenjene doze se izlučuje u nepromenjenom obliku. Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena na 591 pacijentu na monoterapiji erlotinibom pokazala je prosječan 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 primjećen klinički značajan odnos između predviđenog prividnog klirensa i starosnog doba pacijenta, tjelesne 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. Klinički značaj ovih razlika nije razjašnjen. Međutim, pušači su imali povišen stepen klirensa erlotiniba. Ovo je potvrđeno u farmakokinetičkoj studiji, ispitivanjem na zdravim dobrovolјacima, nepušačima i pušačima, koji su primili jednokratnu oralnu dozu erlotiniba od 150 mg. Geometrijska sredina Cmax bila je 1056 nanograma/ml kod nepušača i 689 nanograma/ml kod pušača, uz srednji odnos vrijednosti kod pušača prema nepušačima od 65,2% (95% CI: 44,3 do 95,9; p=0,031). Geometrijska sredina PIK0-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 C24h bila je 288 naograma/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 ostvarili koncentraciju erlotiniba u plazmi neposredno pred primjenu naredne doze, u stanju ravnotežne, 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 propocionalno povećanje izloženosti erlotinibu kada je doza povećana sa 150 mg do maksimalne podnošlјive doze od 300 mg. Koncentracija u plazmi neposredno pred primjenu naredne doze u stanju ravnoteže pri dozi od 300 mg kod pušača, u ovoj studiji, iznosila je 1,22 mikrograma/ml (n=17). Pogledati dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1.

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

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

Sprovedena je druga populaciona farmakokinetička analiza koja je uklјučila podatke o erlotinibu prikuplјene 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 primjena 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 umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh score 7-9), geometrijska sredina PIK0-t i Cmax 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 uklјučujući pacijente sa primarnim karcinomom jetre ili sa metastazama u jetri. Iako je Cmax bila statistički značajno niža kod pacijenata sa umjerenim 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 < 15 ml/min.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Efekti hronične primjene zabilježeni kod najmanje jedne životinjske vrste ili u studiji, uklјučuju promjene na rožnjači (atrofija, ulceracije), koži (degeneracija i inflamacija folikula, crvenilo, i alopecija), jajnicima (atrofija), jetri (nekroza jetre), bubrezima (bubrežna papilarna nekroza i tubularna dilatacija) i gastrointestinalnom traktu (usporeno pražnjenje želuca i dijareja). Parametri eritrocita bili su sniženi, dok su leukociti, prvenstveno neutrofili, bili povišeni. Kao posljedica primjenjene terapije, zabilježene su i povišene vrijednosti ALT, AST i bilirubina. Ovi nalazi uočeni su pri izloženostima značajno nižim od klinički relevantnih izloženosti.

Na osnovu mehanizma djelovanja, erlotinib je potencijalno teratogen. Podaci iz studija reproduktivne toksičnosti na pacovima i kunićima pri dozama blizu maksimalne podnošlјive 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 preživlјavanje pacova), ali nisu pokazali teratogenost niti štetan uticaj na plodnost. Ovi nalazi zapaženi su pri klinički relevantnim izloženostima.

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

Zabilježena 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 i kalcijum-hidrogenfosfat

Natrijum-skrobglikolat

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Celuloza, mikrokristalna

Natrijum-laurilsulfat

Magnezijum-stearat

*Film obloga tablete:*

Hipromeloza

Hidroksipropilceluloza

Titan-dioksid (E171)

Makrogol

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje lijeka je oPA/Al/PVC/Al blister. Svaki blister sadrži 6 tableta.

Spolјašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (5 blistera po 6 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

**6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Fokleros, film tablete, 100 mg: 04-07.3-1-11635/20 od 05.09.2022.god.

Fokleros, film tablete, 150 mg: 04-07.3-1-11637/20 od 05.09.2022.god

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Novembar, 2023. g