

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erlotinib Krka 25 mg comprimate filmate
Erlotinib Krka 100 mg comprimate filmate
Erlotinib Krka 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Erlotinib Krka 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 25 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 15,72 mg.

Erlotinib Krka 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 100 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 62,89 mg.

Erlotinib Krka 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 94,34 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Erlotinib Krka 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ușor biconvexe, rotunde, de culoare galben pal, cu margini teșite, gravate pe una dintre fețe cu inscripția „25”. Dimensiunea comprimatului: aproximativ 6 mm diametru.

Erlotinib Krka 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ușor biconvexe, rotunde, de culoare roz-portocaliu pal, cu margini teșite, gravate pe una dintre fețe cu inscripția „100”. Dimensiunea comprimatului: aproximativ 11 mm diametru.

Erlotinib Krka 150 mg comprimate filmate

Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu margini teșite, gravate pe una dintre fețe cu inscripția „150”. Dimensiunea comprimatului: aproximativ 12 mm diametru.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Erlotinib Krka este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat cu mutații activatoare ale EGFR.

Erlotinib Krka este indicat, de asemenea, ca tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă, după tratamentul chimioterapic de primă linie.

Erlotinib Krka este indicat, de asemenea, pentru tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior. La pacienții cu tumori fără mutații activatoare ale EGFR, Erlotinib Krka este indicat doar când alte opțiuni de tratament nu sunt considerate potrivite.

Când se prescrie Erlotinib Krka, trebuie avuți în vedere factorii asociați cu prelungirea perioadei de supraviețuire.

Nu s-a demonstrat creșterea perioadei de supraviețuire sau alte efecte relevante clinic la pacienții cu tumori EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal)-IHC negative (vezi pct. 5.1).

Neoplasm pancreatic

Erlotinib Krka în asociere cu gemcitabină este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm pancreatic metastatic.

Când se prescrie Erlotinib Krka trebuie luați în considerare factorii asociați cu prelungirea supraviețuirii (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nu s-a putut demonstra niciun avantaj în ceea ce privește supraviețuirea pentru pacienții cu boală avansată local.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Erlotinib Krka trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experiență în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

Pacienți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Testarea statusului mutației EGFR trebuie efectuată în conformitate cu indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).

Doza zilnică recomandată de Erlotinib Krka este de 150 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

Pacienți cu neoplasm pancreatic

Doza zilnică recomandată de Erlotinib Krka este de 100 mg, administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente, în asociere cu gemcitabină (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru gemcitabină pentru indicația de neoplasm pancreatic). Trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu Erlotinib Krka, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Când este necesară ajustarea dozei, aceasta trebuie scăzută cu câte 50 mg (vezi pct. 4.4). Erlotinib Krka este disponibil în concentrații de 25 mg, 100 mg și 150 mg. Utilizarea concomitentă a substanțelor care reprezintă substraturi sau modulatori ai activității CYP3A4 poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Erlotinibul se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Deși expunerea la erlotinib a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, se recomandă prudență când se administrează Erlotinib Krka la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă apar reacții adverse severe, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Erlotinib Krka. Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu disfuncție hepatică severă (AST/TGO și ALT/TGP > 5 x LSVN). Nu este recomandată utilizarea Erlotinib Krka la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu insuficiență renală (concentrație plasmatică a creatininei > 1,5 ori limita superioară a valorilor normale). Conform datelor de farmacocinetică, nu par să fie necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă utilizarea Erlotinib Krka la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului în cadrul indicațiilor aprobate nu au fost stabilite la pacienții cu vârsta sub 18 ani. Nu se recomandă utilizarea Erlotinib Krka la copii și adolescenți.

Fumători

S-a demonstrat că fumatul țigărilor reduce expunerea la erlotinib cu 50-60%. Doza maximă tolerată la pacienții fumători cu NSCLC a fost de 300 mg. Administrarea dozei de 300 mg în tratamentul de linia a doua, după eșecul terapeutic al regimului de chimioterapie, nu a demonstrat o îmbunătățire a eficacității, comparativ cu doza recomandată de 150 mg la pacienții care continuă să fumeze. Datele cu privire la siguranță pentru dozele de 300 mg și 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienții tratați cu doza mai mare de erlotinib a existat o creștere numerică a cazurilor de erupție cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială și diaree. Pacienții fumători trebuie sfătuiți să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la erlotinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului mutației EGFR

Atunci când se ia în considerare utilizarea Erlotinib Krka ca tratament de primă linie sau ca tratament de menținere în cazul NSCLC avansat local sau metastazat, este important să se determine statusul mutației EGFR a pacientului.

Pentru determinarea statusului mutației EGFR trebuie să se utilizeze, conform practicii medicale, un test validat, robust, de încredere și sensibil, cu o valoare prag pre-specificată de pozitivitate și cu utilitate demonstrată în determinarea statusului mutației EGFR, utilizând fie ADN tumoral prelevat dintr-o probă de țesut, fie ADN tumoral liber circulant (ADNlc) obținut dintr-o probă de sânge (plasmă).

Dacă se utilizează testarea ADNc, cu o probă din plasmă, iar rezultatul pentru mutații activatoare este negativ, se recomandă, ori de câte ori este posibil, repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasma.

Fumători

Fumătorii trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece concentrațiile plasmatice de erlotinib la subiecții fumători sunt reduse comparativ cu cei nefumători. Gradul de reducere pare a fi semnificativ din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2, 4.5, 5.1 și 5.2).

Boală pulmonară interstițială

Mai puțin frecvent, s-au raportat cazuri asemănătoare bolii pulmonare interstițiale (BPI), inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat erlotinib pentru tratamentul neoplasmului pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (NSCLC), neoplasm pancreatic sau alte tumori solide avansate. În studiul pivot BR.21 efectuat la pacienți cu NSCLC, incidența BPI (0,8%) a fost aceeași atât la grupul pacienților tratați cu erlotinib, cât și la grupul pacienților la care s-a administrat placebo. Într-o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate NSCLC (excluzând studiile clinice de fază I și studiile clinice de fază II cu un singur braț de tratament, din cauza lipsei grupurilor de control), incidența evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 0,9% la pacienții tratați cu erlotinib, comparativ cu 0,4% la pacienții din brațele de control. Într-un studiu efectuat la pacienții cu neoplasm pancreatic, în asociere cu gemcitabină, incidența evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 2,5% în grupul cu erlotinib în asociere cu gemcitabină comparativ cu 0,4% în grupul placebo în asociere cu gemcitabină. Diagnosticile raportate la pacienții suspecți de a avea evenimente asemănătoare BPI au inclus pneumonită, pneumonită postradioterapie, pneumonită de hipersensibilizare, pneumonie interstițială, boală pulmonară interstițială, bronșiolită obstructivă, fibroză pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolită și infiltrare pulmonară. Simptomele apar la câteva zile sau luni după inițierea terapiei cu erlotinib. Factorii alteranți sau favorizanți precum curele de chimioterapie concomitente sau anterioare, curele de radioterapie anterioare, boala pulmonară parenchimatosa preexistentă, boala pulmonară metastatică sau infecțiile pulmonare, au fost frecvenți. La pacienții din studiile realizate în Japonia este observată o incidență mai mare a BPI (aproximativ 5%, cu o rată a mortalității de 1,5%).

La pacienții la care apar acut simptome pulmonare inexplicabile noi și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu erlotinib trebuie întrerupt până se face evaluarea diagnostică. Pacienții tratați concomitent cu erlotinib și gemcitabină trebuie monitorizați cu atenție din cauza posibilității dezvoltării toxicității asemănătoare BPI. Dacă este diagnosticată BPI, administrarea de erlotinib trebuie întreruptă și, dacă este necesar, se inițiază tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Diaree, deshidratare, dezechilibru electrolitic și insuficiență renală

La aproximativ 50% dintre pacienții tratați cu erlotinib a apărut diaree (incluzând cazuri foarte rare cu evoluție spre deces), diareea moderată sau severă trebuind tratată, de exemplu, cu loperamidă. În unele cazuri poate fi necesară reducerea dozei. În studiile clinice, dozele au fost reduse cu câte 50 mg.

Nu s-au studiat reducerile dozelor cu câte 25 mg. În cazul în care apar diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, tratamentul cu erlotinib trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate pentru tratamentul deshidratării (vezi pct. 4.8). S-au raportat rar hipokaliemie și insuficiență renală (inclusiv deces). În unele cazuri, acestea au apărut secundar deshidratării severe, din cauza diareei, vărsăturilor și/sau anorexiei, iar în alte cazuri au fost determinate de chimioterapia asociată. În cazuri mai severe sau persistente de diaree sau cazuri care duc la deshidratare, în special la grupurile de pacienți cu factori de risc agravanți (în special administrarea concomitentă a chimioterapiei și a altor medicații, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată), terapia cu erlotinib trebuie întreruptă și trebuie luate măsurile adecvate pentru rehidratarea intensă, intravenoasă a pacienților. În plus, funcția renală și electroliții plasmatice inclusiv potasiu, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.

Hepatită, insuficiență hepatică

Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv deces) au fost raportate în timpul tratamentului cu erlotinib. Factorii de risc includ boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare evaluarea periodică a funcției hepatice. Administrarea de erlotinib trebuie întreruptă dacă modificările funcției hepatice sunt severe (vezi pct. 4.8). Nu este recomandată utilizarea erlotinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Perforația gastro-intestinală

Pacienții tratați cu erlotinib prezintă un risc crescut de apariție a perforației gastrointestinale, care a fost observată mai puțin frecvent (incluzând unele cazuri cu evoluție spre deces). Riscul este crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente anti-angiogene, corticosteroizi, medicamente AINS, și/sau chimioterapie pe bază de taxani, sau la cei care prezintă antecedente de ulcer gastro-duodenal sau diverticulită. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă perforație gastro-intestinală (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate buloase și exfoliative

Au fost raportate afecțiuni cutanate buloase, pustuloase și exfoliative, inclusiv cazuri foarte rare, sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică, care în anumite cazuri au fost letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu erlotinib trebuie întrerupt temporar sau definitiv dacă pacienții prezintă manifestări cutanate buloase, pustuloase sau exfoliative severe. Pacienții cu afecțiuni cutanate buloase și exfoliative trebuie testați în vederea identificării infecțiilor cutanate și trebuie tratați în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

Tulburări oculare

Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de keratită, cum sunt următoarele afecțiuni acute sau în curs de agravare: inflamație a ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau înroșire a ochilor, trebuie să se adreseze urgent unui specialist oftalmolog. Dacă diagnosticul de keratită ulcerativă este confirmat, tratamentul cu erlotinib trebuie întrerupt temporar sau definitiv. Dacă keratita este diagnosticată, beneficiile și riscurile continuării tratamentului trebuie să fie atent luate în considerare. Erlotinib trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă antecedente de keratită, keratită ulcerativă sau xeroftalmie severă. Utilizarea lentilelor de contact este de asemenea un factor de risc pentru keratită și ulceratie. Au fost raportate cazuri foarte rare de perforație corneană sau ulceratie în timpul tratamentului cu erlotinib (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu alte medicamente

Inductorii puternici ai CYP3A4 pot reduce eficacitatea erlotinibului, în timp ce inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot determina creșterea toxicității. Tratamentul concomitent cu aceste tipuri de medicamente trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Alte forme de interacțiune

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior, cum sunt inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii H2 și antiacidele, pot afecta solubilitatea erlotinibului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Când erlotinib este administrat concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Administrarea concomitentă de erlotinib cu inhibitorii pompei de protoni trebuie evitată. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a erlotinibului cu antagoniști ai H2 și antiacide; cu toate acestea, reducerea biodisponibilității este de așteptat. Ca urmare, administrarea concomitentă a acestor substanțe active trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu erlotinib, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de erlotinib.

Excipienți

Erlotinib Krka conține lactoză. Nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii privind interacțiunile numai la adulți.

Erlotinib și alte substraturi pentru CYP

Erlotinibul este un inhibitor puternic al CYP1A1 și un inhibitor moderat al CYP3A4 și CYP2C8, precum și un inhibitor puternic *in vitro* al glucuronoconjugării realizate de către UGT1A1. Importanța fiziologică a inhibării puternice a CYP1A1 nu este cunoscută, din cauza expresiei reduse a CYP1A1 în țesuturile umane.

Când erlotinib a fost administrat concomitent cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP1A2, expunerea la erlotinib [ASC] a crescut semnificativ, cu 39%, în timp ce nicio modificare semnificativă statistic a C_{max} nu a fost observată. Similar, expunerea la metabolitul activ a crescut ASC cu aproximativ 60%, respectiv C_{max} cu 48%. Relevanța clinică a acestei creșteri nu a fost stabilită. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a erlotinibului cu ciprofloxacina sau cu inhibitori potenți ai CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină). Dacă se observă reacții adverse asociate administrării de erlotinib, doza de erlotinib poate fi redusă.

Tratamentul anterior sau administrarea concomitentă de erlotinib nu modifică clearance-ul substraturilor tipice pentru CYP3A4, midazolam și eritromicină, dar se pare că scade biodisponibilitatea midazolamului administrat oral, cu până la 24%. Într-un alt studiu clinic s-a demonstrat că erlotinibul nu afectează farmacocinetica paclitaxelului, substrat al CYP3A4/2C8, administrat concomitent. Interacțiuni semnificative cu clearance-ul altor substraturi pentru CYP3A4 sunt puțin probabile.

Inhibarea glucuronoconjugării poate determina interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale UGT1A1 și care se elimină exclusiv pe această cale. Pacienții cu nivele scăzute ale expresiei UGT1A1 sau tulburări genetice ale glucuronoconjugării (de exemplu boală Gilbert) pot prezenta concentrații plasmatică crescute ale bilirubinei și trebuie tratați cu precauție.

La om, erlotinibul se metabolizează în ficat la nivelul citocromilor hepatici, în principal CYP3A4 și, în mai mică măsură, CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică la nivelul CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămâni și CYP1B1 în țesutul tumoral poate contribui, de asemenea, la eliminarea erlotinibului prin metabolizare. Pot să apară interacțiuni potențiale cu substanțe active care sunt metabolizate de către aceste enzime sau care sunt inhibitori sau inductori ale acestora.

Inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 reduc metabolizarea erlotinibului și cresc concentrațiile plasmatică ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului cu ketoconazol (doza de 200 mg, administrată de 2 ori pe zi pe cale orală, timp de 5 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere a expunerii la erlotinib (creștere a ASC cu 86% și creștere a C_{max} cu 69%). De aceea, administrarea concomitentă a erlotinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu: antifungice azolice (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibitori ai proteazelor, eritromicină sau claritromicină, trebuie făcută cu precauție. Dacă este necesar, doza de erlotinib trebuie redusă, în special dacă se observă toxicitate.

Inductorii puternici ai activității CYP3A4 intensifică metabolizarea erlotinibului și reduc semnificativ concentrațiile plasmatice ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului și rifampicinei (doza de 600 mg administrată o dată pe zi pe cale orală, timp de 7 zile), un puternic inductor al CYP3A4, a determinat o reducere cu 69% a valorii mediane a ASC a erlotinibului. Administrarea concomitentă a unei singure doze de 450 mg de erlotinib cu rifampicină a determinat o expunere medie la erlotinib (ASC) de 57,5%, față de cea obținută după administrarea unei singure doze de 150 mg erlotinib, în absența tratamentului cu rifampicină. Prin urmare, administrarea concomitentă de erlotinib cu inductori CYP3A4 trebuie evitată. Pentru pacienții care necesită tratament concomitent cu erlotinib și inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de până la 300 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării (inclusiv a funcțiilor hepatice și renale și electroliților plasmatici), și dacă este bine tolerată pe o perioadă de mai mult de 2 săptămâni, poate fi luată în considerare o creștere suplimentară a dozei de până la 450 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării. Expunerea redusă poate să apară și în cazul utilizării concomitente cu alți inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*). Administrarea concomitentă a acestor substanțe active cu erlotinib trebuie făcută cu precauție. Trebuie avute în vedere alte tratamente care nu prezintă activitate inductoare puternică a CYP3A4, atunci când este posibil.

Erlotinib și anticoagulantele de tip derivați de cumarină

La pacienții tratați cu erlotinib s-au raportat interacțiuni cu anticoagulante de tip derivați de cumarină, incluzând warfarină, care au determinat creșterea International Normalized Ratio (INR) și episoade de sângerare, care în unele cazuri au avut evoluție letală. Pacienții tratați concomitent cu anticoagulante de tip derivați de cumarină trebuie monitorizați periodic pentru a observa orice modificări ale timpului de protrombină sau ale INR.

Erlotinib și statinele

Administrarea concomitentă de erlotinib cu o statină poate crește posibilitatea de apariție a miopatiei induse de statine, incluzând rhabdomioliză, care a fost observată rar.

Erlotinib și fumătorii

Rezultatele studiilor de interacțiune farmacocinetică, au evidențiat reduceri de 2,8, 1,5 și 9 ori pentru ASC_{inf} , C_{max} și respectiv, concentrația plasmatică la 24 ore, după administrarea erlotinib la fumători comparativ cu nefumători. Ca urmare, pacienții care încă fumează trebuie încurajați să renunțe la fumat cât mai curând posibil, înainte de inițierea tratamentului cu erlotinib deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice sunt reduse. Pe baza datelor din studiul CURRENTS, nu s-a înregistrat nicio dovadă a vreunui beneficiu al dozei mai mari de 300 mg de erlotinib, prin comparație cu doza recomandată de 150 mg, la fumătorii activi. Datele cu privire la siguranță pentru dozele de 300 mg și 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienții tratați cu doza mai mare de erlotinib a existat o creștere numerică a cazurilor de erupție cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială și diaree (vezi pct. 4.2, 4.4, 5.1 și 5.2).

Erlotinib și inhibitorii glicoproteinei P

Erlotinibul este un substrat al glicoproteinei P, transportor al substanțelor active. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai Pgp, de exemplu ciclosporină și verapamil, pot determina afectarea distribuției și/sau a eliminării erlotinibului. Consecințele acestei interacțiuni, de exemplu toxicitatea de la nivelul SNC, nu au fost stabilite. În astfel de situații, trebuie luate măsuri de precauție.

Erlotinib și medicamentele care modifică pH-ul

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastrointestinal (GI) superior, pot afecta solubilitatea erlotinibului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Administrarea concomitentă de erlotinib și omeprazol, un inhibitor al pompei de protoni (IPP), a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația maximă

[C_{max}] cu 46%, respectiv 61%. T_{max} sau timpul de înjumătățire plasmatică nu s-au modificat. Administrarea concomitentă de erlotinib cu 300 mg ranitidină, un blocant al receptorilor H₂, a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] cu 33% și, respectiv, 54%. Când erlotinib este administrat concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Cu toate acestea, atunci când erlotinib a fost administrat într-o manieră eșalonată, cu 2 ore înainte sau 10 ore după administrarea de ranitidină 150 mg de două ori pe zi, expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] au scăzut doar cu 15% și, respectiv, 17%. Efectul antiacidelor asupra absorbției erlotinib nu a fost studiat dar absorbția poate fi afectată, determinând concentrații plasmatice mai scăzute. În concluzie, administrarea concomitentă a erlotinibului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată. Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu erlotinib, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de erlotinib. Dacă utilizarea ranitidinei este considerată necesară, aceasta trebuie administrată într-o manieră eșalonată, de exemplu erlotinib trebuie luat cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după doza de ranitidină.

Erlotinib și gemcitabină

Într-un studiu de fază Ib, nu s-au observat efecte semnificative ale gemcitabinei asupra farmacocineticii erlotinibului și nici efecte semnificative ale erlotinibului asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Erlotinib și carboplatină/paclitaxel

Erlotinib crește concentrațiile plasmatice ale sărurilor de platină. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de erlotinib, carboplatină și paclitaxel a dus la creșterea cu 10,6% a ASC₀₋₄₈ totale pentru sarea de platină. Deși această diferență este semnificativă statistic, nu este considerată relevantă clinic. În practica clinică, pot fi alți factori asociați care să determine o expunere crescută la carboplatină, cum este insuficiența renală. Carboplatina sau paclitaxelul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii erlotinibului.

Erlotinib și capecitabină

Capecitabina poate crește concentrațiile plasmatice ale erlotinibului. În cazul administrării concomitente a erlotinibului cu capecitabina, există o creștere semnificativă a ASC pentru erlotinib și o creștere la limita superioară a valorilor normale a C_{max}, comparativ cu valorile observate în alt studiu, în care erlotinibul este administrat în monoterapie. Erlotinibul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii capecitabinei.

Erlotinib și inhibitorii proteazomali

Din cauza mecanismului de acțiune, inhibitorii proteazomali, inclusiv bortezomib, pot influența efectul inhibitorilor EGFR, inclusiv al erlotinibului. Acest fapt este susținut de date clinice limitate și de studii preclinice, care demonstrează degradarea EGFR prin intermediul proteazomului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind administrarea erlotinib la gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene sau parturiție anormală. Cu toate acestea, nu pot fi excluse efectele adverse asupra sarcinii, ținând cont de faptul că studiile efectuate la șobolan și iepure au demonstrat creșterea mortalității embrionare/fetale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Femeile de vârstă fertilă

Femeile de vârstă fertilă trebuie sfătuite să nu devină gravide în timpul utilizării erlotinib. Trebuie utilizate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și încă 2 săptămâni după terminarea acestuia. La gravide, tratamentul trebuie continuat doar dacă beneficiul matern potențial depășește riscul fetal.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă erlotinibul se excretează în lapte. Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea impactului erlotinibului asupra producerii de lapte sau a prezenței medicamentului în laptele matern. Întrucât nu se cunosc posibilele efecte dăunătoare la sugar, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Erlotinib Krka și încă cel puțin 2 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat afectarea fertilității. Cu toate acestea, nu pot fi excluse efectele adverse asupra fertilității, ținând cont de faptul că studiile efectuate la animale au demonstrat efecte asupra parametrilor funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși, erlotinibul nu s-a asociat cu afectarea capacității mintale.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea siguranței utilizării erlotinib se bazează pe datele provenite de la peste 1500 de pacienți tratați cu cel puțin o doză de 150 mg de erlotinib în monoterapie și de la peste 300 de pacienți la care s-a administrat erlotinib 100 mg sau 150 mg în asociere cu gemcitabină.

Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) în cadrul studiilor clinice, raportate pentru erlotinib în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt rezumate în Tabelul 1, în funcție de gradele de severitate, conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie (NCI-CTC). RAM enumerate au fost cele raportate la minimum 10% (în grupul tratat cu erlotinib) dintre pacienți și care au apărut mai frecvent ($\geq 3\%$) la pacienții tratați cu erlotinib, comparativ cu brațul cu medicament comparator. Alte RAM, inclusiv cele din alte studii clinice, sunt prezentate rezumativ în Tabelul 2.

Reacțiile adverse la medicament din cadrul studiilor clinice (Tabelul 1) sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse induse de medicament are la bază convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (erlotinib administrat în monoterapie)

Tratamentul de linia întâi al pacienților cu mutații EGFR

În cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, ML20650, efectuat la 154 de pacienți, profilul de siguranță al erlotinib ca tratament de linia întâi la pacienții cu NSCLC cu mutații activatoare la nivel EGFR a fost evaluat la 75 de pacienți; nu au fost înregistrate semnale noi privind siguranța la acești pacienți.

Cele mai frecvente RAM observate la pacienții tratați cu erlotinib în studiul ML20650 au fost erupția cutanată tranzitorie și diareea (de orice grad, la 80% și, respectiv, 57% dintre pacienți). Majoritatea reacțiilor au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupțiile cutanate și diareea cu severitate de gradul 3 au apărut la 9% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Nu au fost

înregistrate cazuri de erupție cutanată sau diaree de gradul 4. Atât erupțiile cutanate tranzitorii, cât și diareea au condus la întreruperea tratamentului cu erlotinib la 1% dintre pacienți. La 11% și, respectiv, 7% dintre pacienți s-au impus modificări ale dozei (întreruperi sau reduceri) din cauza erupțiilor cutanate sau diareei.

Tratamentul de întreținere

În cadrul altor două studii clinice de fază III, randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo, BO18192 (SATURN) și BO25460 (IUNO), erlotinib a fost administrat ca tratament de întreținere după chimioterapie în linia întâi de tratament. Aceste studii au fost derulate la un număr total de 1532 de pacienți cu NSCLC avansat, recurent sau metastazat, după tratamentul standard de linia întâi cu chimioterapie pe bază de săruri de platină; nu au fost identificate semnale noi în ceea ce privește siguranța. Cele mai frecvente RAM observate la pacienții tratați cu erlotinib în studiile BO18192 și BO25460 au fost erupțiile cutanate tranzitorii (BO18192: toate gradele de severitate – 49,2%, gradul 3 – 6,0%; BO25460: toate gradele – 39,4%, gradul 3 – 5,0%) și diareea (BO18192: toate gradele de severitate – 20,3%, gradul 3 – 1,8%; BO25460: toate gradele – 24,2%, gradul 3 – 2,5%). Nu au fost înregistrate cazuri de erupție cutanată sau diaree de gradul 4 în niciunul dintre studii. Erupțiile cutanate și diareea au determinat întreruperea tratamentului cu erlotinib la 1% și, respectiv, <1% dintre pacienți în studiul BO18192, în timp ce în studiul BO25460 niciunul dintre pacienți nu a întrerupt tratamentul din cauza erupției cutanate sau a diareei. Au fost necesare modificări ale dozei (întreruperi sau reduceri) din cauza erupțiilor cutanate și a diareei la 8,3% și, respectiv, 3% dintre pacienți în cadrul studiului BO18192 și la 5,6% și, respectiv, 2,8% dintre pacienți în cadrul studiului BO25460.

Tratamentul de linia a doua

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb (BR.21; erlotinib administrat ca terapie de linia a doua), cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate au fost erupțiile cutanate (75%) și diareea (54%). Majoritatea au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate și diaree cu severitate de gradul 3/4 au apărut la 9%, respectiv 6% dintre pacienții tratați cu erlotinib și au determinat excluderea din studiu a 1% din pacienți. La 6% și, respectiv, 1% din pacienți a fost necesară reducerea dozei din cauza apariției erupțiilor cutanate și diareei.

În studiul BR.21 timpul median de apariție a erupțiilor cutanate a fost de 8 zile, iar timpul median de apariție a diareei a fost de 12 zile.

În general, erupțiile cutanate se manifestă ca forme ușoare sau moderate de erupții cutanate eritematoase sau papulo-pustuloase, care pot să apară sau să se agraveze la nivelul zonelor expuse la soare. Pacienților care se expun la soare li se recomandă folosirea unor haine de protecție și/sau a cremelor cu factor de protecție solară (de exemplu, creme pe bază de filtre minerale).

Cancer pancreatic (erlotinib administrat concomitent cu gemcitabină)

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiul pivot PA.3 la pacienții cu diagnostic de cancer pancreatic tratați cu erlotinib 100 mg în asociere cu gemcitabină au fost fatigabilitatea, erupția cutanată tranzitorie și diareea. În brațul de tratament cu erlotinib în asociere cu gemcitabină, erupțiile cutanate și diareea cu severitate de gradul 3/4 au fost raportate la câte 5% dintre pacienți. Intervalul de timp median până la apariția reacțiilor cutanate și a diareei a fost de 10 și, respectiv, 15 zile. Aceleași reacții au impus reduceri ale dozei la 2% dintre pacienți și au condus la întreruperea participării la studiu în cazul a până la 1% dintre pacienții care au primit erlotinib în asociere cu gemcitabină.

Tabelul 1: RAM apărute la $\geq 10\%$ dintre pacienți în studiile BR.21 (tratați cu erlotinib) și PA.3 (tratați cu erlotinib în asociere cu gemcitabină) și RAM cu frecvență mai mare ($\geq 3\%$) decât în cazul administrării de placebo în studiile BR.21 (tratați cu erlotinib) și PA.3 (tratați cu erlotinib în asociere cu gemcitabină)

Gradul NCI-CTC	Erlotinib (BR.21) N = 485			Erlotinib (PA.3) N = 259			Categoria de frecvență cu cea mai mare incidență
	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4	
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%	
<i>Infecții și infestări</i> Infecții*	24	4	0	31	3	< 1	foarte frecvente
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> Anorexie	52	8	1	-	-	-	foarte frecvente
Scădere în greutate	-	-	-	39	2	0	foarte frecvente
<i>Tulburări oculare</i> Keratoconjunctivită sicca	12	0	0	-	-	-	foarte frecvente
Conjunctivită	12	< 1	0	-	-	-	foarte frecvente
<i>Tulburări psihice</i> Depresie	-	-	-	19	2	0	foarte frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i> Neuropatie	-	-	-	13	1	< 1	foarte frecvente
Cefalee	-	-	-	15	< 1	0	foarte frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> Dispnee	41	17	11	-	-	-	foarte frecvente
Tuse	33	4	0	16	0	0	foarte frecvente
<i>Tulburări gastrointestinale</i> Diaree**	54	6	< 1	48	5	< 1	foarte frecvente
Greață	33	3	0	-	-	-	foarte frecvente
Vărsături	23	2	< 1	-	-	-	foarte frecvente
Stomatită	17	< 1	0	22	< 1	0	foarte frecvente
Durere abdominală	11	2	< 1	-	-	-	foarte frecvente
Dispepsie	-	-	-	17	< 1	0	foarte frecvente
Flatulență	-	-	-	13	0	0	foarte frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> Erupții cutanate***	75	8	< 1	69	5	0	foarte frecvente
Prurit	13	< 1	0	-	-	-	foarte frecvente
Xerodermie	12	0	0	-	-	-	foarte frecvente
Alopecie	-	-	-	14	0	0	foarte frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> Fatigabilitate	52	14	4	73	14	2	foarte frecvente
Pirexie	-	-	-	36	3	0	foarte frecvente
Frisoane	-	-	-	12	0	0	foarte frecvente

* Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis și celulită.

** Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă.

- corespunde unei proporții situate sub valoarea limită

Tabelul 2: Prezentarea RAM pe categorii de frecvență:

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări oculare		-Keratită - Conjunctivită ¹	-Modificări ale genelor ²		-Perforații corneene -Ulcerații corneene -Uveită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		-Epistaxis	-Boală pulmonară interstițială (BPI) ³		
Tulburări gastrointestinale	-Diaree ⁷	-Sângerări gastro-intestinale ^{4,7}	-Perforații gastro-intestinale ⁷		
Tulburări hepato-biliare	-Modificări ale valorilor testelor funcționale hepatice ⁵			-Insuficiență hepatică ⁶	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	-Erupție cutanată tranzitorie	-Alopecie -Xeroză cutanată ¹ -Paronichie -Foliculită -Acnee/dermatită acneiformă -Fisuri cutanate	-Hirsutism -Modificări ale sprâncenelor -Unghii casante și cădere a unghiilor -Reacții cutanate ușoare, cum este hiperpigmentarea	-Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	-Sindrom Stevens-Johnson/ Necroliză epidermică toxică ⁷
Tulburări renale și ale căilor urinare		-Insuficiență renală ¹	-Nefrită ¹ -Proteinurie ¹		

¹ În studiul clinic PA.3.

² Incluzând creșterea spre interior a genelor, creșterea excesivă și îngroșarea genelor.

³ Incluzând decese, la pacienții la care s-a administrat erlotinib pentru tratamentul NSCLC sau alte tumori solide avansate (vezi pct. 4.4). La pacienții din Japonia a fost observată o incidență mai mare (vezi pct. 4.4).

⁴ În studiile clinice, unele cazuri au apărut în relație cu administrarea concomitentă de warfarină, iar unele cu administrarea concomitentă de AINS (vezi pct. 4.5).

⁵ Incluzând creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale alaninaminotransferazei [ALT], ale aspartataminotransferazei [AST] și ale bilirubinei. Acestea au fost foarte frecvente în studiul clinic PA.3 și frecvente în studiul clinic BR.21. Cazurile au fost, în principal, de severitate ușoară până la moderată, tranzitorii sau asociate existenței metastazelor hepatice.

⁶ Incluzând decese. Factorii de risc au inclus afecțiuni hepatice preexistente sau administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice (vezi pct. 4.4).

⁷ Incluzând decese (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost tolerate doze unice de erlotinib, administrate pe cale orală, de până la 1000 mg erlotinib la subiecți sănătoși și de până la 1600 mg la pacienții cu neoplasm. Dozele repetate de 200 mg administrate de 2 ori pe zi la subiecții sănătoși au fost puțin tolerate după doar câteva zile de administrare. Pe baza datelor obținute în urma acestor studii, reacțiile adverse severe precum diareea, erupțiile cutanate și posibila intensificare a activității aminotransferazelor hepatice pot să apară în cazul depășirii dozei recomandate.

Atitudine terapeutică

În cazul suspectării unui supradozaj, administrarea erlotinib trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, inhibitoare de protein-kinază, codul ATC: L01XE03.

Mecanism de acțiune

Erlotinibul este un inhibitor de tirozin kinază a receptorului factorului de creștere epidermal/a receptorului de tip 1 al factorului de creștere epidermal uman (EGFR cunoscut și sub denumirea de HER1). Erlotinibul inhibă puternic fosforilarea intracelulară a EGFR. EGFR se exprimă pe suprafața celulară a celulelor normale și neoplazice. În modelele experimentale non-clinice, inhibarea fosfotirozinei EGFR determină stază și/sau moarte celulară.

Mutațiile EGFR pot conduce la activarea căilor de semnalizare antiapoptotice și proliferative. Eficacitatea puternică a erlotinibului în blocarea semnalelor mediate de EGFR în aceste mutații pozitive ale tumorilor EGFR este atribuită legării strânse a erlotinibului de situsul de legare a ATP-ului în domeniul kinazei mutante a EGFR. Datorită blocării căii de semnalizare intracelulară, proliferarea celulelor este oprită și moartea celulelor este indusă prin calea intrinsecă apoptotică. Regresia tumorală se observă la șoareci prin creșterea expresiei acestor mutații activatoare ale EGFR.

Eficacitate clinică

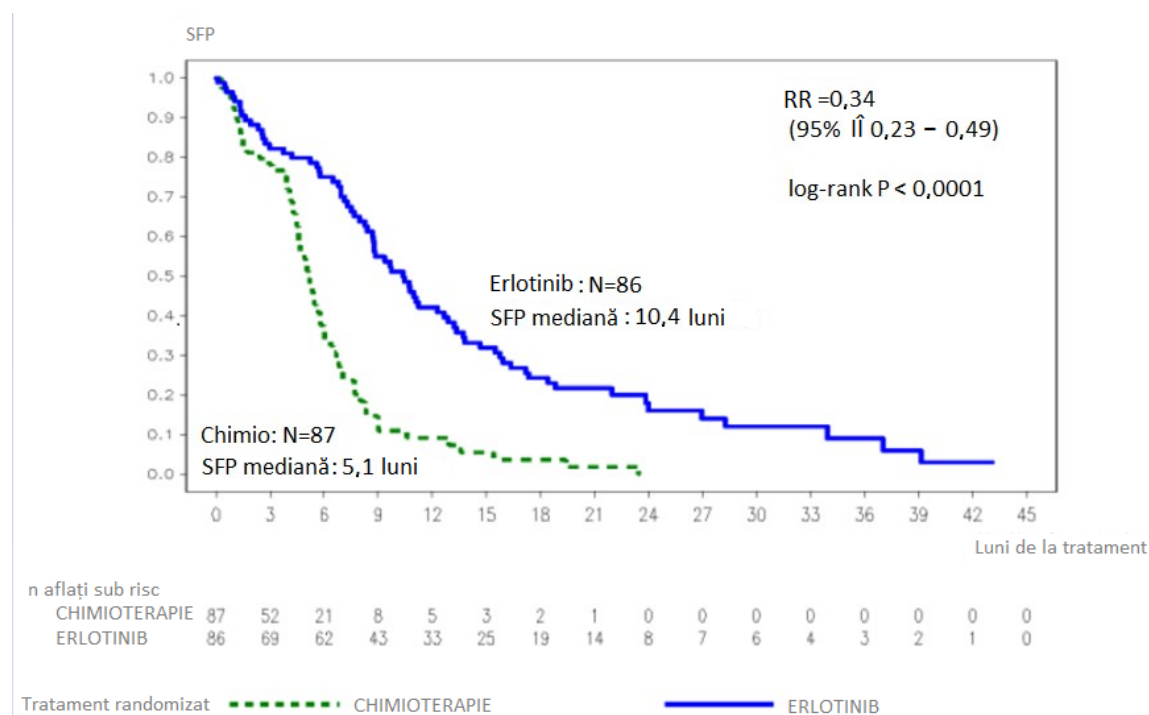
Tratamentul de primă linie al neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR (erlotinib administrat în monoterapie)

Eficacitatea erlotinib în tratamentul de primă linie la pacienții cu NSCLC cu mutații activatoare ale EGFR, a fost demonstrată într-un studiu clinic deschis, randomizat, de fază III (ML20650, EURTAC). Acest studiu a fost efectuat la pacienți caucazieni cu NSCLC local avansat sau metastazat (stadiul IIIB și IV) care nu au primit anterior chimioterapie sau altă terapie sistemică antitumorală pentru boala lor

aflată în stadiu avansat și care prezintă mutații ale tirozinkinazei în domeniul EGFR (ștergerea exonului 19 sau mutația exonului 21). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg erlotinib zilnic și în grupul care a primit până la 4 cicluri de chimioterapie dublă pe bază de săruri de platină.

Obiectivul principal al studiului a fost SFP evaluată de investigator. Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 3.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de către investigator în studiul clinic ML20650 (EURTAC) (data închiderii bazei de date Aprilie 2012)



Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea administrării erlotinib comparativ cu chimioterapie, în studiul clinic ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Chimioterapie	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoarea p
Analiză interimară planificată anterior (35% maturitate a datelor privind SG) (n=153) Data de închidere a bazei de date: August 2010		n=77	n=76		
	Obiectiv principal: supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP mediană în luni)* Evaluat de către investigator**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Evaluare independentă **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Cea mai bună rată globală de răspuns (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Supraviețuire generală (SG) (luni)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analiză exploratorie (40% maturitate a datelor privind SG) (n=173)		n=86	n=87		
	SFP (mediană în luni) Evaluat de către investigator	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Cea mai bună rată globală de	58,1%	14,9%		p<0,0001

Data de închidere a bazei de date: Ianuarie 2011	răspuns (RC/RP)				
	SG (luni)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Analiză actualizată (62% maturitate a datelor privind SG) (n=173)		n=86	n=87		
	SFP (mediană în luni)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	SG*** (luni)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149
Data de închidere a bazei de date: Aprilie 2012					

RC=răspuns complet; RP= răspuns parțial

* A fost observată o reducere de 58% a riscului de progresie a bolii sau de deces

** Rata generală de concordanță între evaluarea investigatorului și a IRC a fost de 70%

*** O suprapunere mare a datelor a fost observată la 82% dintre pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie, cărora li s-a administrat ulterior un inhibitor de tirozin kinază al EGFR, iar tuturor pacienților, cu excepția a 2 dintre aceștia, li s-a administrat ulterior erlotinib.

Tratamentul NSCLC de menținere după tratamentul chimioterapic de primă linie (erlotinib administrat în monoterapie)

Eficacitatea și siguranța administrării erlotinib ca tratament de menținere după tratamentul chimioterapic de primă linie pentru NSCLC au fost investigate într-un studiu clinic, controlat placebo, randomizat, dublu-orb (BO18192, SATURN). Acest studiu a fost efectuat la 889 pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat care nu a progresat după 4 cicluri de chimioterapie dublă cu săruri de platină. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg erlotinib sau grupul placebo, cu administrare pe cale orală, zilnic, o dată pe zi, până la progresia bolii. Criteriul final principal de evaluare al studiului a inclus supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) la toți pacienții. Caracteristicile demografice și caracteristicile afecțiunii inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Nu au fost incluși în studiu pacienții care se încadrează în stadii ECOG > 1, comorbidități severe hepatice sau renale.

În acest studiu, populația generală a prezentat un beneficiu în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare SFP (RR= 0,71 p<0,0001) și criteriul final secundar de evaluare SG (RR= 0,81 p=0,0088). Cu toate acestea, cel mai mare beneficiu a fost observat într-o analiză exploratorie predefinită la pacienții cu mutații activatoare EGFR (n=49), ceea ce demonstrează un beneficiu substanțial în ceea ce privește SFP (RR= 0,10, ÎI 95%, 0,04 - 0,25; p<0,0001) și un RR general de supraviețuire de 0,83 (ÎI 95%, 0,34 - 2,02). 67% dintre pacienții care au primit placebo din subgrupul cu mutație pozitivă EGFR li s-a administrat un tratament de linia doua sau mai mare, cu inhibitori de tirozin-kinază (TKI) ai EGFR.

Studiul BO25460 (IUNO) a fost efectuat la 643 de pacienți cu NSCLC avansat, ale căror tumori nu au prezentat o mutație activatoare EGFR (ștergerea exonului 19 sau mutația exonului 21 L858R) și care nu au prezentat progresia bolii după administrarea a patru cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

Obiectivul studiului a fost compararea supraviețuirii generale în urma administrării terapiei de menținere de primă linie cu erlotinib, în comparație cu erlotinib administrat în momentul progresiei bolii. Studiul nu și-a îndeplinit criteriul final principal de evaluare. SG în cazul erlotinib administrat ca tratament de menținere de primă linie nu a fost superior față de administrarea erlotinib ca tratament de linia a doua la pacienții a căror tumoră nu a prezentat o mutație activatoare EGFR (RR= 1,02, ÎI 95%, 0,85 - 1,22, p=0,82). Criteriul final secundar de evaluare al SFP nu a indicat nicio diferență între erlotinib și placebo în cazul tratamentului de menținere (RR=0,94, 95% ÎI, 0,80-1,11; p=0,48).

Pe baza datelor din studiul BO25460 (IUNO), utilizarea erlotinib nu este recomandată pentru tratamentul de menținere de primă linie la pacienții fără o mutație activatoare EGFR.

Tratamentul NSCLC după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie (erlotinib

administrat în monoterapie)

Eficacitatea și siguranța administrării erlotinib ca tratament de linia a doua/a treia au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (BR.21), la 731 pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 între grupul celor la care s-a administrat 150 mg erlotinib pe cale orală, o dată pe zi, și grupul celor la care s-a administrat placebo. Obiectivele studiului au inclus perioada de supraviețuire globală, perioada de supraviețuire fără progresia bolii (SFP), rata de răspuns, durata răspunsului terapeutic, perioada de timp până la deteriorarea simptomelor asociate neoplasmului pulmonar (tuse, dispnee și durere) și siguranța administrării. Obiectivul principal al studiului a fost perioada de supraviețuire.

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Aproximativ două treimi dintre pacienți au fost bărbați și aproximativ o treime se încadra la început în stadiul 2 de capacitate (ECOG) și 9% se încadrau în stadiul 3 de capacitate (ECOG). 93% și, respectiv, 92% din totalul pacienților incluși în grupul erlotinib și, respectiv, grupul placebo au fost tratați anterior cu medicamente care conțin platină iar 36% și, respectiv, 37% din totalul pacienților au fost tratați anterior cu taxan.

Valoarea ajustată a raportului de risc (RR) pentru deces între grupul erlotinib și grupul placebo a fost 0,73 (Î 95%, 0,60-0,87) ($p = 0,001$). Procentul pacienților care au supraviețuit 12 luni a fost de 31,2% și, respectiv, 21,5% pentru grupul erlotinib și, respectiv, grupul placebo. Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire globală a fost de 6,7 luni pentru grupul erlotinib (Î 95%, 5,5-7,8 luni) comparativ cu 4,7 luni pentru grupul placebo (Î 95%, 4,1-6,3 luni).

Efectul asupra perioadei de supraviețuire globală a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți. Efectul erlotinibului asupra perioadei de supraviețuire globală a fost similar la pacienții aflați la început în stadiile 2-3 de capacitate (ECOG) (RR = 0,77, Î 95% 0,6-1,0) sau 0-1 (RR = 0,73, Î 95% 0,6-0,9), bărbați (RR = 0,76, Î 95% 0,6-0,9) sau femei (RR = 0,80, Î 95% 0,6-1,1), pacienți < 65 ani (RR = 0,75, Î 95% 0,6-0,9) sau vârstnici (RR = 0,79, Î 95% 0,6-1,0), pacienți cu un tratament anterior (RR = 0,76, Î 95% 0,6-1,0) sau pacienți cu mai multe tratamente anterioare (RR = 0,75, Î 95% 0,6-1,0), pacienți de origine caucaziană (RR = 0,79, Î 95% 0,6-1,0) sau de origine asiatică (RR = 0,61, Î 95% 0,4-1,0), pacienți cu adenocarcinom (RR = 0,71, Î 95% 0,6-0,9) sau carcinom cu celule scuamoase (RR = 0,67, Î 95% 0,5-0,9), dar nu și la pacienții cu alte tipuri histologice (RR = 1,04, Î 95% 0,7-1,5), pacienții cu boală diagnosticată în stadiul IV (RR = 0,92, Î 95% 0,7-1,2) sau pacienții cu boală diagnosticată înaintea stadiului IV (RR = 0,65, Î 95% 0,5-0,8). Pacienții care nu au fumat niciodată au avut un beneficiu terapeutic mai mare în urma administrării erlotinibului (RR de supraviețuire = 0,42, Î 95% 0,28-0,64) comparativ cu cei care s-au lăsat de fumat (RR = 0,87, Î 95% 0,71-1,05).

La 45% dintre pacienții cu status cunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,68 (Î 95% 0,49-0,94) pentru pacienții cu tumori EGFR pozitive și 0,93 (Î 95% 0,63-1,36) pentru cei cu tumori EGFR negative (definite imunohistochimic prin utilizarea kitului EGFR pharmDx și definind ca EGFR-negative tumorile cu < 10% celule tumorale colorate). Pentru restul de 55% dintre pacienți cu status necunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,77 (Î 95% 0,61-0,98).

Valoarea mediană a SFP a fost de 9,7 săptămâni pentru grupul erlotinib (Î 95%, 8,4-12,4 săptămâni) comparativ cu 8,0 săptămâni pentru grupul placebo (Î 95%, 7,9-8,1 săptămâni).

Rata răspunsului terapeutic obiectiv conform RECIST pentru grupul erlotinib a fost de 8,9% (Î 95%, 6,4-12,0).

Primii 330 pacienți au fost evaluați centralizat (rata răspunsului terapeutic 6,2%); 401 pacienți au fost evaluați de către investigatori (rata răspunsului terapeutic 11,2%).

Valoarea mediană a duratei răspunsului terapeutic a fost de 34,3 săptămâni, valorile variind între 9,7-peste 57,6 săptămâni. Proporția pacienților cu răspuns terapeutic complet, răspuns terapeutic parțial

sau a căror boală nu a avansat a fost 44,0% și, respectiv, 27,5% pentru grupul erlotinib și, respectiv, grupul placebo (p = 0,004).

Un beneficiu de supraviețuire după administrarea erlotinib s-a observat și la pacienții care nu au obținut un răspuns obiectiv al tumorii (conform RECIST). Aceasta s-a evidențiat printr-un raport de risc pentru deces de 0,82 (Î 95%, 0,68-0,99) la pacienții la care cel mai bun răspuns a fost boală stabilă sau boală progresivă.

Tratamentul cu erlotinib a avut beneficii asupra simptomelor prin prelungirea semnificativă a timpului de agravare a tusei, dispneei și durerii, comparativ cu placebo.

În cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb (MO22162, CURRENTS) care a comparat două doze de erlotinib (300 mg cu 150 mg) la fumători (medie de 38 pachete-ani) cu NSCLC avansat local sau metastazat în tratamentul de linia a doua după eșecul terapeutic al chimioterapiei, doza de 300 mg de erlotinib nu a demonstrat nici un beneficiu suplimentar în ceea ce privește SFP față de doza recomandată (la 7,00 versus 6,86 săptămâni, respectiv).

Toate criteriile de evaluare secundare privind eficacitatea au fost concordante cu criteriul principal și nu s-a identificat nicio diferență în ceea ce privește SG între pacienții tratați cu erlotinib în doză de 300 mg și respectiv 150 mg zilnic (RR 1,03, Î 95% 0,80-1,32). Datele cu privire la siguranță pentru dozele de 300 mg și 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienții tratați cu doza mai mare de erlotinib a existat o creștere numerică a cazurilor de erupție cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială și diaree. Pe baza datelor din studiul CURRENTS, nu s-a înregistrat nicio dovadă a vreunui beneficiu al dozei mai mari de 300 mg de erlotinib prin comparație cu doza recomandată de 150 mg la fumătorii activi.

Pacienții din acest studiu nu au fost selectați pe baza statusului mutației EGFR. Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.2.

Neoplasm pancreatic (erlotinib administrat în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3)

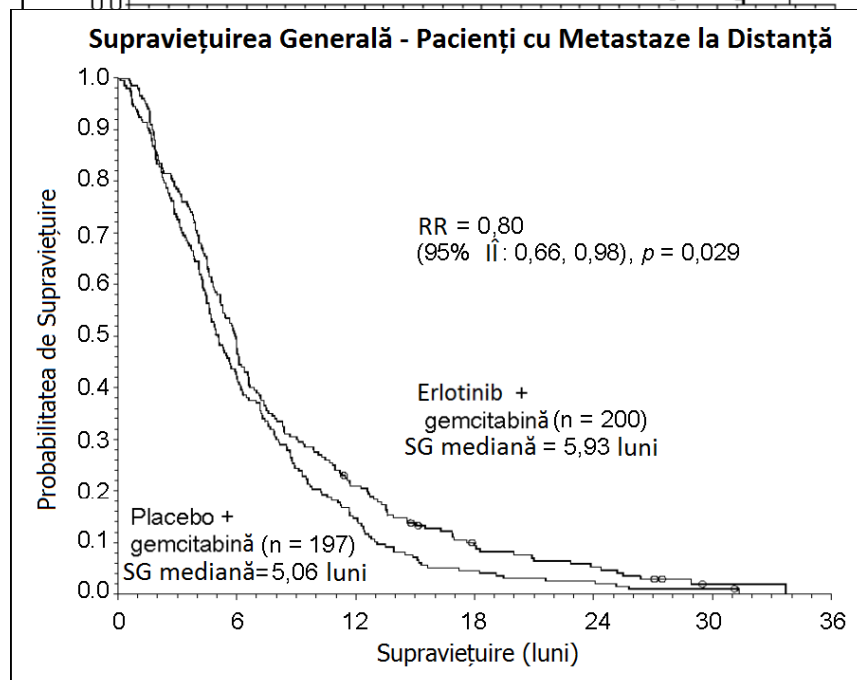
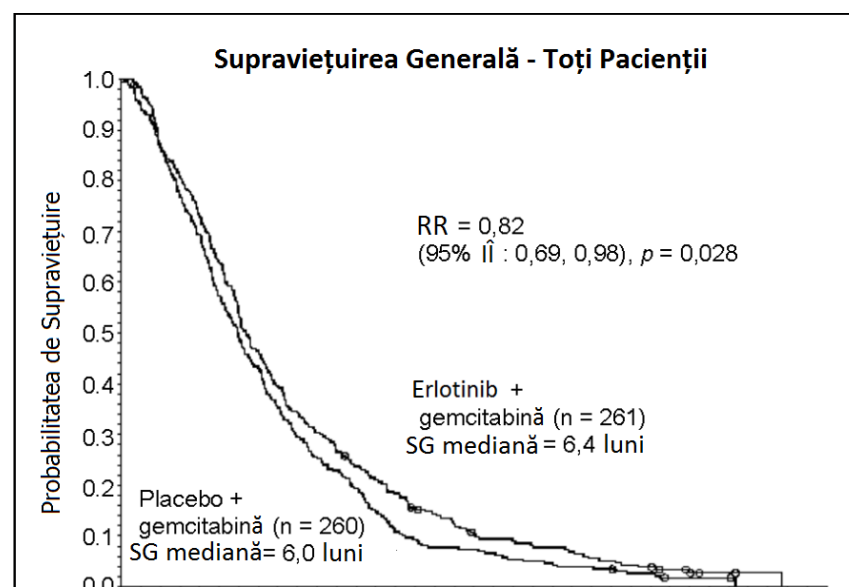
Eficacitatea și siguranța administrării erlotinib în asociere cu gemcitabină ca tratament de primă linie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus pacienți cu neoplasm pancreatic local avansat, inoperabil sau metastatic. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de erlotinib sau de placebo o dată pe zi, asociat cu o schemă terapeutică continuă de gemcitabină i.v. (1000 mg/m², Ciclul 1-Zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36 și 43 dintr-un ciclu de 8 săptămâni; Ciclul 2 și ciclurile ulterioare –Zilele 1, 8 și 15 dintr-un ciclu de 4 săptămâni [doza aprobată și schema terapeutică pentru neoplasm pancreatic, vezi RCP pentru gemcitabină]). Erlotinib sau placebo au fost administrate oral, o dată pe zi, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea globală.

Caracteristicile inițiale ale pacienților, demografice și referitoare la boală, au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament, erlotinib 100 mg în asociere cu gemcitabină sau placebo în asociere cu gemcitabină, cu excepția unui număr ușor mai mare de femei în brațul cu erlotinib/gemcitabină, comparativ cu brațul placebo/gemcitabină:

Caracteristici inițiale	Erlotinib	Placebo
Femei	51%	44%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 0	31%	32%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 1	51%	51%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 2	17%	17%
Stadiu metastatic inițial	77%	76%

Supraviețuirea a fost evaluată în populația cu intenție de tratament, pe baza datelor privind supraviețuirea rezultate din monitorizarea pacienților. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos (rezultatele pentru grupul de pacienți cu stadiu metastatic și local avansat, derivă dintr-o analiză exploratorie a subgrupului).

Rezultate	Erlotinib (luni)	Placebo (luni)	Δ (luni)	ÎI pentru Δ	RR	ÎI pentru RR	Valoarea p
Populația Generală							
Supraviețuirea mediană globală	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Supraviețuirea mediană globală	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populația cu stadiu metastatic							
Supraviețuirea mediană globală	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Supraviețuirea mediană globală	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populația cu boală avansată local							
Supraviețuirea mediană globală	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Supraviețuirea mediană globală	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Într-o analiză post-hoc, pacienții cu stare clinică favorabilă la inițierea tratamentului (intensitatea durerii scăzută, calitatea vieții ridicată, și un bun indice de performanță) au demonstrat mai multe beneficii terapeutice pentru erlotinib. Beneficiile terapeutice sunt determinate, în principal, de prezența unui scor scăzut pentru intensitatea durerii.

Într-o analiză post-hoc, pacienții tratați cu erlotinib care au dezvoltat o erupție cutanată au prezentat o perioadă de supraviețuire mai lungă comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat o erupție cutanată (SG mediană 7,2 luni comparativ cu 5 luni, RR: 0,61). 90% din pacienții tratați cu erlotinib au dezvoltat erupții cutanate tranzitorii în primele 44 zile. Durata de timp mediană până la apariția erupțiilor cutanate a fost de 10 zile.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține erlotinib la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicațiile neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici și pentru neoplasm pancreatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, concentrațiile plasmatice maxime de erlotinib se obțin după aproximativ 4 ore. Un studiu efectuat la voluntari sănătoși a dovedit o estimare a biodisponibilității absolute de 59%. Expunerea după administrarea orală a unei doze poate fi crescută prin ingestia de alimente.

Distribuție

Erlotinib are un volum aparent mediu de distribuție de 232 l și se distribuie în țesutul tumoral la om. Într-un studiu efectuat la 4 pacienți (3 pacienți cu neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici [NSCLC] și un pacient cu neoplasm laringian) tratați cu doze zilnice de 150 mg erlotinib, administrate oral, probele de țesut tumoral obținute prin excizie chirurgicală în Ziua 9 de tratament au demonstrat concentrații medii de erlotinib în tumori de 1,185 ng/g de țesut. Aceasta a corespuns la o medie generală de 63% (în intervalul 5-161%) din concentrațiile plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Principalii metaboliți activi au fost prezenți în tumoră în concentrații medii de 160 ng/g țesut, care au corespuns la o medie generală de 113% (interval 88-130%) a concentrațiilor plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice este de

aproximativ 95%. Erlotinibul se leagă de albuminele plasmatică și de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG).

Metabolizare

Erlotinib este metabolizat în ficat de citocromii hepatici umani, în special de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică de către CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămâni și 1B1 în țesutul tumoral contribuie potențial la eliminarea prin metabolizare a erlotinibului.

Există trei căi metabolice principale identificate: 1) O-demetilare a unei catene laterale sau a ambelor, urmată de oxidare la acizi carboxilici; 2) oxidarea restului de acetilenă urmată de hidroliză până la acid arilcarboxilic; și 3) hidroxilarea aromatică a restului fenil-acetilenă. Metaboliții principali OSI-420 și OSI 413 ai erlotinibului obținuți prin O-demetilarea lanțului lateral au potență comparabilă cu a erlotinibului în dozările non-clinice *in vitro* din studiile preclinice și în modelele de tumori *in vivo*. Aceștia sunt prezenți în plasmă în concentrații care sunt < 10% din concentrația erlotinibului și prezintă o farmacocinetică similară cu a erlotinibului.

Eliminare

Erlotinib este eliminat predominant sub formă de metaboliți, prin materiile fecale (> 90%), cu eliminarea renală doar a unei mici cantități (aproximativ 9%) dintr-o doză orală. Mai puțin de 2% din doza administrată oral se elimină ca atare, nemetabolizată. Analiza farmacocinetică a unei populații de 591 pacienți tratați cu erlotinib în monoterapie demonstrează un clearance aparent mediu de 4,47 l/oră, cu un timp de înjumătățire mediu de 36,2 ore. De aceea, timpul de obținere a concentrației plasmatică maxime la starea de echilibru este așteptat să fie de aproximativ 7-8 zile.

Farmacocinetica la populații speciale

Pe baza analizei farmacocinetice a populațiilor, nu s-a observat o relație semnificativă clinic între clearance-ul aparent așteptat și vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul și originea etnică. Factorii individuali care au fost corelați cu farmacocinetica erlotinibului au fost bilirubinemia totală, AAG și fumatul. Concentrațiile plasmatică crescute de bilirubină totală și concentrațiile de AAG au fost asociate cu o reducere a clearance-ului erlotinibului. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară. Cu toate acestea, fumătorii au prezentat o rată crescută a clearance-ului erlotinibului. Această observație a fost confirmată de un studiu farmacocinetic la subiecții sănătoși nefumători și fumători activi, cărora li s-a administrat o doză unică, orală de 150 mg erlotinib. Valoarea mediei geometrice pentru C_{max} a fost de 1056 ng/ml la nefumători și de 689 ng/ml la fumători cu un raport mediu fumători comparativ cu nefumători de 65,2% (ÎI 95%: 44,3 până la 95,9, $p=0,031$). Valoarea mediei geometrice pentru ASC_{0-inf} a fost de 18726 ng•oră/ml la nefumători și de 6718 ng•oră/ml la fumători cu un raport mediu de 35,9% (ÎI 95% 23,7 până la 54,3, $p<0,0001$). Valoarea mediei geometrice pentru C_{24ore} a fost de 288 ng/ml la nefumători și de 34,8 ng/ml la fumători cu un raport mediu de 12,1% (ÎI 95% 4,82 până la 30,2, $p= 0,0001$).

Într-un studiu pivot de fază III, efectuat la pacienții cu NSCLC, fumătorii au atins o concentrație plasmatică maximă la starea de echilibru a erlotinib de 0,65 μ g/ml ($n=16$), care este aproximativ de 2 ori mai mică decât cea obținută la pacienții care au renunțat la fumat sau la cei care nu au fumat niciodată (1,28 μ g/ml, $n=108$). Acest efect a fost însoțit de o creștere aparentă, cu 24% a clearance-ului plasmatic al erlotinibului. Într-un studiu de fază I, efectuat la pacienți fumători cu NSCLC cărora li s-au administrat doze crescute, analiza farmacocinetică la starea de echilibru a indicat o creștere a expunerii la erlotinib proporțională cu creșterea dozei, atunci când doza de erlotinib a fost crescută de la 150 mg la doza maximă tolerată de 300 mg. În acest studiu, la fumători, concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru la o doză de 300 mg a fost de 1,22 μ g/ml ($n=17$). Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1.

Pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică, în timpul tratamentului cu erlotinib pacienții fumători trebuie sfătuiți să renunțe la fumat deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatică pot fi reduse.

Pe baza analizei farmacocinetice a unei populații, prezența unui opioid pare să crească expunerea cu aproximativ 11%.

O a doua analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată pentru includerea datelor referitoare la erlotinib de la 204 pacienți cu neoplasm pancreatic cărora li s-a administrat erlotinib în asociere cu gemcitabină. Covariantele care afectează clearance-ul erlotinibului la pacienții din studiul pentru neoplasm pancreatic, așa cum a demonstrat această analiză, au fost foarte asemănătoare cu cele observate în analiza farmacocinetică anterioară cu monoterapie. Nu s-au identificat noi efecte ale covariantele. Administrarea concomitentă de gemcitabină nu a prezentat niciun efect asupra clearance-ului plasmatic al erlotinibului.

Insuficiență renală

Erlotinib și metaboliții săi nu se elimină semnificativ pe cale renală, deoarece sub 9% dintr-o doză unică se elimină în urină. În analiza farmacocinetică a unei populații nu s-a observat nicio relație semnificativă clinic între clearance-ul erlotinibului și clearance-ul creatininei, dar nu sunt date disponibile pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

Insuficiență hepatică

Erlotinib este metabolizat în special în ficat. La pacienții cu tumori solide și insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), media geometrică a ASC_{0-t} și C_{max} pentru erlotinib au fost de 27000 ng•oră/ml, respectiv 805 ng/ml, comparativ cu 29300 ng•oră/ml și 1090 ng/ml la pacienții cu funcție hepatică normală, incluzând pacienții cu neoplasm hepatic primar sau metastaze hepatice. Deși C_{max} a fost semnificativ mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, această diferență nu este considerată relevantă clinic. Nu sunt disponibile date cu privire la influența disfuncției hepatice severe asupra farmacocineticii erlotinibului. În analiza farmacocinetică a unei populații, concentrațiile plasmatice crescute ale bilirubinei totale s-au asociat cu o rată mai scăzută a clearance-ului erlotinibului.

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți vârstnici.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii specifice la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele administrării cronice observate la cel puțin o specie de animal sau într-un studiu au inclus efecte asupra corneei (atrofie, ulceratie), pielii (degenerare foliculară și inflamație, eritem și alopecie), ovarelor (atrofie), ficatului (necroză hepatică), rinichiului (necroză renală papilară și dilatație tubulară) și tractului gastrointestinal (golire gastrică întârziată și diaree). Parametrii eritrocitari au fost scăzuți și numărul de leucocite, în special numărul de neutrofile, a fost crescut. S-au evidențiat creșteri ale valorilor ALT, AST și ale bilirubinei induse de tratament. Aceste constatări s-au observat la concentrații sub concentrațiile relevante clinic.

Pe baza modului de acțiune, erlotinibul are potențial teratogen. Datele din studiile toxicologice asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și la iepure, la doze apropiate dozei maxime tolerate și/sau la doze toxice materne au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (embriotoxicitate la șobolan, embrioresorbție și fetotoxicitate la iepure) și toxicitate asupra dezvoltării (scăderea creșterii puilor și supraviețuirii la șobolan), dar dozele nu au fost teratogene și nu au afectat fertilitatea. Aceste constatări s-au observat la expuneri relevante clinic.

În studiile convenționale de genotoxicitate, rezultatele obținute pentru erlotinib au fost negative. Studiile privind carcinogenitatea, cu durata de doi ani, efectuate cu erlotinib la șoareci și șobolani, nu

au evidențiat niciun efect carcinogen până la expuneri care depășesc expunerea terapeutică la om (până la de 2 ori și, respectiv 10 ori mai mari, pe baza C_{max} și/sau a ASC).

După iradiere UV, s-a observat la șobolan o ușoară reacție cutanată fototoxică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Hidroxiopropilceluloză (E463)
Laurilsulfat de sodiu
Amidonglicolat de sodiu tip A
Silicat de calciu (E552)
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Hipromeloză (E464)
Propilenglicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid roșu de fer (E172) – numai pentru Erlotinib Krka 100 mg
Oxid galben de fer (E172) – numai pentru Erlotinib Krka 25 mg și Erlotinib Krka 100 mg

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/hârtie-Al): cutie cu 30 sau 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Krka, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13100/2020/01-02
13101/2020/01-02
13102/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020