**AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. 14631/2022/01** *Anexa 2*

**NR. 14632/2022/01**

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fokleros 100 mg comprimate filmate

Fokleros 150 mg comprimate filmate

1. **COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fokleros 100 mg comprimate filmate: un comprimat conţine erlotinib 100 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipient(ţi) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conţine 70,7 mg lactoză monohidrat.

Fokleros 150 mg comprimate filmate: un comprimat conţine erlotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipient(ţi) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conţine 106 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

1. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Fokleros 100 mg comprimate filmate: comprimate de culoare albă,rotunde, biconvexe, cu o linie mediană pe ambele fețe, gravate pe o față cu ,,E9OB” deasupra liniei mediane şi cu „100” sub linia mediană, cu un diametru de aproximativ 10 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Fokleros 150 mg comprimate filmate: comprimate de culoare albă,rotunde, biconvexe gravate pe o față cu ,,E9OB” şi cu „150” pe cealaltă față, cu un diametru de aproximativ 10,4 mm.

1. **DATE CLINICE**

**4.1** **Indicaţii terapeutice**

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

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

Fokleros este indicat, de asemenea, ca tratament de menţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale EGFR şi cu boală stabilă, după tratamentul chimioterapic de primă linie.

Fokleros este indicat, de asemenea, pentru tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie anterior. La pacienţii cu tumori fără mutaţii activatoare ale EGFR, Fokleros este indicat doar când alte opţiuni de tratament nu sunt considerate potrivite.

Când se prescrie Fokleros, trebuie avuţi în vedere factorii asociaţi cu prelungirea perioadei de supravieţuire.

Nu s-a demonstrat creşterea perioadei de supravieţuire sau alte efecte relevante clinic la pacienţii cu tumori EGFR (receptorul factorului de creştere epidermal) -IHC negative (vezi pct. 5.1).

Neoplasm pancreatic

Fokleros în asociere cu gemcitabină este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu neoplasm pancreatic metastatic.

Când se prescrie Fokleros trebuie luaţi în considerare factorii asociaţi cu prelungirea supravieţuirii (vezi pct. 4.2 şi 5.1).

Nu s-a putut demonstra niciun avantaj în ceea ce priveşte supravieţuirea pentru pacienţii cu boală avansată local.

**4.2** **Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Fokleros trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experienţă în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

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

Testarea statusului mutaţiei EGFR trebuie efectuată în conformitate cu indicaţiile aprobate (vezi pct.4.1)

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

Pacienţi cu neoplasm pancreatic

Doza zilnică recomandată de Fokleros este de 100 mg administrată cu cel puţin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente, în asociere cu gemcitabină (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru gemcitabină pentru indicaţia de neoplasm pancreatic). Trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu Fokleros, la pacienţii care nu prezintă erupţii 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).

Fokleros este disponibil în concentraţii de 25 mg, 100 mg şi 150 mg.

Utilizarea concomitentă a substanţelor care reprezintă substraturi sau modulatori ai activităţii CYP3A4 poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Insuficienţă hepatică

Erlotinibul se elimină prin metabolizare hepatică şi excreţie biliară. Deşi expunerea la erlotinib a fost similară la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală, se recomandă prudenţă când se administrează Fokleros la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Dacă apar reacţii adverse severe, trebuie luate în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Fokleros. Nu s-au studiat siguranţa şi eficacitatea administrării erlotinibului la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă (AST/ TGO şi ALT/TGP > 5 x LSVN). Nu este recomandată utilizarea Fokleros la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală

Nu s-au studiat siguranţa şi eficacitatea administrării erlotinibului la pacienţii cu insuficienţă renală (concentraţie plasmatică a creatininei > 1,5 ori limita superioară normală). Conform datelor de farmacocinetică, nu par să fie necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă utilizarea Fokleros la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea administrării erlotinibului în cadrul indicaţiilor aprobate nu au fost stabilite la pacienţii cu vârstă sub 18 ani. Nu se recomandă utilizarea Fokleros la copii şi adolescenţi.

Fumători

S-a demonstrat că fumatul ţigărilor reduce expunerea la erlotinib cu 50-60%. Doza maximă tolerată la pacienţii fumători cu NSCLC a fost de 300 mg. Administrarea dozei de 300 mg în tratamentul de linia a doua după eşecul terapeutic al regimului de chimioterapie nu a demonstrat o îmbunătăţire a eficacităţii comparativ cu doza recomandată de 150 mg la pacienţii care continuă să fumeze. Datele cu privire la siguranţă pentru dozele de 300 mg şi 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienţii trataţi cu doza mai mare de erlotinib a existat o creştere numerică a cazurilor de erupţie cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială şi diaree. Pacienţii fumători trebuie sfătuiţi să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.4, 4.5, 5.1 şi 5.2).

**4.3** **Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la erlotinib sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4** **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Evaluarea statusului mutaţiei EGFR

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

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

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

Fumători

Fumătorii trebuie sfătuiţi să renunţe la fumat, deoarece concentraţiile plasmatice de erlotinib la subiecţii 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 şi 5.2).

Boală pulmonară interstiţială

Mai puţin frecvent, s-au raportat cazuri asemănătoare bolii pulmonare interstiţiale (BPI), inclusiv decese, la pacienţii 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 pacienţi cu NSCLC, incidenţa BPI (0,8%) a fost aceeaşi atât la grupul pacienţilor trataţi cu erlotinib, cât şi la grupul pacienţilor la care s-a administrat placebo. Într -o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate NSCLC (excluzând studiile clinice de fază I şi studiile clinice de fază II cu un singur braţ de tratament, din cauza lipsei grupurilor de control), incidenţa evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 0,9% la pacienţii trataţi cu erlotinib, comparativ cu 0,4% la pacienţii din braţele de control. Într-un studiu efectuat la pacienţii cu neoplasm pancreatic, în asociere cu gemcitabină, incidenţa 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.

Diagnosticele raportate la pacienţii suspectaţi de a avea evenimente asemănătoare BPI au inclus

pneumonită, pneumonită postradioterapie, pneumonită de hipersensibilizare, pneumonie interstiţială,

boală pulmonară interstiţială, bronşiolită obstructivă, fibroză pulmonară, sindrom de detresă

respiratorie acută (SDRA), alveolită şi infiltrare pulmonară. Simptomele apar la câteva zile sau luni

după iniţierea terapiei cu erlotinib. Factorii alteranţi sau favorizanţi precum curele de chimioterapie

concomitente sau anterioare, curele de radioterapie anterioare, boala pulmonară parenchimatoasă

preexistentă, boala pulmonară metastatică sau infecţiile pulmonare, au fost frecvenţi. La pacienţii din

studiile realizate în Japonia este observată o incidenţă mai mare a BPI (aproximativ 5%, cu o rată a

mortalităţii de 1,5%).

La pacienţii la care apar acut simptome pulmonare inexplicabile noi şi/sau progresive cum sunt dispneea, tusea şi febra, tratamentul cu erlotinib trebuie întrerupt până se face evaluarea diagnostică. Pacienţii trataţi concomitent cu erlotinib şi gemcitabină trebuie monitorizaţi cu atenţie din cauza posibilităţii dezvoltării toxicităţii asemănătoare BPI. Dacă este diagnosticată BPI, administrarea de Fokleros trebuie întreruptă şi, dacă este necesar, se iniţiază tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Diaree, deshidratare, dezechilibru electrolitic şi insuficienţă renală

La aproximativ 50 % dintre pacienţii trataţi cu erlotiniba apărut diaree (incluzând cazuri foarte rare cu evoluţie 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 şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, tratamentul cu erlotinib trebuie întrerupt şi trebuie luate măsurile adecvate pentru tratamentul deshidratării (vezi pct. 4.8). S-au raportat rar hipokaliemie şi insuficienţă renală (inclusiv deces) . În unele cazuri, acestea au apărut secundar deshidratării severe, datorită diareei, vărsăturilor şi/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 pacienţi cu factori de risc agravanţi (în special administrarea concomitentă a chimioterapiei şi a altor medicaţii, simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată), terapia cu erlotinib trebuie întreruptă şi trebuie luate măsurile adecvate pentru rehidratarea intensă, intravenoasă a pacienţilor. În plus, funcţia renală şi electroliţii plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare.

Hepatită, insuficienţă hepatică

Cazuri rare de insuficienţă 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 aceşti pacienţi trebuie luată în considerare evaluarea periodică a funcţiei hepatice. Administrarea de erlotinib trebuie întreruptă dacă modificările funcţiei hepatice sunt severe (vezi pct. 4.8). Nu este recomandată utilizarea erlotinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.

Perforaţia gastro-intestinală

Pacienţii trataţi cu erlotinib prezintă un risc crescut de apariţie a perforaţiei gastrointestinale, care a fost observată mai puţin frecvent (incluzând unele cazuri cu evoluţie spre deces). Riscul este crescut la pacienţii trataţi concomitent cu medicamente anti-angiogenice, corticosteroizi, medicamente AINS, şi/sau chimioterapie pe bază de taxani, sau la cei care prezintă antecendente de ulcer gastro-duodenal sau diverticulită. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii care prezintă perforaţie gastrointestinală (vezi pct. 4.8).

Afecţiuni cutanate buloase şi exfoliative

Au fost raportate afecţiuni cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase, 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 pacienţii prezintă manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe. Pacienţ ii cu afecţ iuni cutanate buloase şi exfoliative trebuie testaţi în vederea identificării infecţiilor cutanate şi trebuie trataţi în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

Tulburări oculare

Pacienţii care prezintă semne şi simptome sugestive de keratită, cum sunt următoarele afecţiuni acute sau în curs de agravare: inflama ţia ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere înceţoşată, durere oculară şi/sau înroşirea 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 şi riscurile continuării tratamentului trebuie să fie atent luate în considerare. erlotinib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii care prezintă antecendente de keratită, keratită ulcerativă sau xeroftalmie severă. Utilizarea lentilelor de contact este de asemenea un factor de risc pentru keratită şi ulceraţie. Au fost raportate cazuri foarte rare de perforaţie corneană sau ulceraţie în timpul tratamentului cu erlotinib (vezi pct. 4.8).

Interacţiuni cu alte medicamente

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

Alte forme de interacţiune

Erlotinibul se caracterizează printr -o scădere a solubilităţii la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastrointestinal (GI) superior, cum sunt inhibitorii pompei de protoni, antagoniştii H2 şi antiacidele, pot afecta solubilitatea erlotinibului şi consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Când erlotinib este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puţin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creşterea dozei. Asocierea erlotinibului cu inhibitorii pompei de protoni trebuie evitată. Nu se cunoaşte efectul administrării concomitente a erlotinibului cu antagoniştii H2 şi antiacidele; cu toate acestea, reducerea biodisponibilităţii este de aşteptat. Ca urmare, administrarea concomitentă a acestor asocieri trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu erlotinib, acestea trebuie administrate cu cel puţin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de erlotinib.

Excipienți

Comprimatele conţin lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per conprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

S-au efectuat studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Erlotinib şi alte substraturi pentru CYP

Erlotinibul este un inhibitor puternic al CYP1A1 şi un inhibitor moderat al CYP3A4 şi CYP2C8, precum şi un inhibitor puternic *in vitro* al glucuronidării realizate de către UGT1A1.

Importanţa fiziologică a inhibiţiei puternice a CYP1A1 nu este cunoscută din cauza expresiei reduse a CYP1A1 în ţesuturile 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 Cmax nu a fost observată. Similar, expunerea la metabolitul activ a crescut ASC cu aproximativ 60%, respectiv Cmax cu 48%. Relevanţa clinică a acestei creşteri nu a fost stabilită. Se recomandă precauţie la asocierea erlotinibului cu ciprofloxacină sau cu inhibitori potenţi ai CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină). Dacă se observă reacţii 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 şi eritromicină, dar se pare că scade biodisponibilitatea pentru midazolamul 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. Interacţiuni semnificative cu clearance-ul altor substraturi pentru CYP3A4 sunt puţin probabile.

Inhibiţia glucuronidării poate determina interacţiuni cu medicamente care sunt substraturi ale UGT1A1 şi care se elimină exclusiv pe această cale. Pacienţii cu nivele scăzute ale expresiei UGT1A1 sau tulburări genetice ale glucuronidării (de exemplu boală Gilbert) pot prezenta concentraţii plasmatice crescute ale bilirubinei şi trebuie trataţi cu precauţie.

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

Inhibitorii puternici ai activităţii CYP3A4 reduc metabolizarea erlotinibului şi cresc concentraţiile plasmatice ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului cu ketoconazol (200 mg administrate de 2 ori pe zi pe cale orală, timp de 5 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creştere a expunerii la erlotinib (86% din ASC şi 69% din Cmax). De aceea, asocierea erlotinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu: antifungice azolice (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibitori ai proteazelor, eritromicină sau claritromicină, trebuie făcută cu precauţie. Dacă este necesar, doza de erlotinib trebuie redusă, în special dacă se observă toxicitate.

Inductorii puternici ai activităţii CYP3A4 intensifică metabolizarea erlotinibului şi reduc semnificativ concentraţiile plasmatice ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului şi rifampicinei (600 mg administrate 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% faţă de cea obţinută după administrarea unei singure doze de 150 mg erlotinib, în absenţa tratamentului cu rifampicină. Prin urmare, administrarea concomitentă de erlotinib cu inductori CYP3A4 trebuie evitată. Pentru pacienţii care necesită tratament concomitent cu erlotinib şi inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, trebuie luată în considerare o creştere a dozei de până la 300 mg, cu monitorizarea atentă a siguranţei administrării (inclusiv a funcţiilor hepatice şi renale şi electroliţilor plasmatici), şi dacă este bine tolerată mai mult de 2 săptămâni, poate fi luată în considerare o creştere suplimentară a dozei de până la 450 mg, cu monitorizarea atentă a siguranţei administrării. Expunerea redusă poate să apară şi în cazul utilizării altor inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*). Asocierea acestor substanţe active cu erlotinib trebuie făcută cu precauţie. Trebuie avute în vedere alte tratamente lipsite de activitate inductoare puternică a CYP3A4, atunci când este posibil.

Erlotinib şi anticoagulantele de tip derivaţi de cumarină

La pacienţii trataţi cu erlotinib s-au raportat interacţiuni cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină, incluzând warfarină, care au determinat creşterea International Normalized Ratio (INR) şi episoade de sângerare, care în unele cazuri au avut evoluţie letală. Pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină trebuie monitorizaţi periodic pentru a observa orice modificări ale timpului de protrombină sau ale INR.

Erlotinib şi statinele

Administrarea concomitentă de erlotinib cu o statină poate creşte posibilitatea de apariţie a miopatiei indusă de statine, incluzând rabdomioliză, care a fost observată rar.

Erlotinib şi fumătorii

Rezultatele studiilor de interacţiune farmacocinetică, au evidenţiat reduceri de 2,8, 1,5 şi 9 ori pentru ASCinf , Cmax şi respectiv, concentraţia plasmatică la 24 ore, după administrarea erlotinib la fumători comparativ cu nefumători. Ca urmare, pacienţii care încă fumează trebuie încurajaţi să renunţe la fumat cât mai curând posibil, înainte de iniţierea tratamentului cu erlotinib deoarece, în caz contrar, concentraţiile 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 comparaţie cu doza recomandată de 150 mg la fumătorii activi. Datele cu privire la siguranţă pentru dozele de 300 mg şi 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienţii trataţi cu doza mai mare de erlotinib a existat o creştere numerică a cazurilor de erupţie cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială şi diaree (vezi pct. 4.2, 4.5, 5.1 şi 5.2).

Erlotinib şi inhibitorii glicoproteinei P

Erlotinibul este un substrat al glicoproteinei P, transportor al substanţelor active. Administrarea concomitentă de inhibitori ai Pgp, de exemplu ciclosporină şi verapamil, pot determina afectarea distribuţiei şi/sau a eliminării erlotinibului. Consecinţele acestei interacţiuni, de exemplu toxicitatea de la nivelul SNC, nu au fost stabilite. În astfel de situaţii, trebuie luate măsuri de precauţie.

Erlotinib şi medicamentele care modifică pH-ul

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilităţii la pH peste 5. Medicamentele care

modifică pH-ul la nivelul tractului gastrointestinal (GI) superior, pot afecta solubilitatea erlotinibului şi consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Administrarea concomitentă de erlotinib şi omeprazol, un inhibitor al pompei de protoni (IPP), a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] şi concentraţia maximă (Cmax) cu 46%, respectiv 61%. Tmax sau timpul de înjumătăţire plasmatică nu s-au modificat. Administrarea concomitentă de erlotinib cu 300 mg ranitidină, un blocant al receptorilor H2, a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] şi concentraţia plasmatică maximă [Cmax] cu 33% şi respectiv 54%. Când erlotinib este administrat concomitent cu astfel de medicamente, este puţin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creşterea dozei. Cu toate acestea, atunci când erlotinib a fost administrat într-o manieră eşalonată, cu 2 ore înainte sau 10 ore după administrarea de ranitidină 150 mg de două ori pe zi, expunerea la erlotinib [ASC] şi concentraţia plasmatică maximă [Cmax] au scăzut doar cu 15% şi respectiv 17%. Efectul antiacidelor asupra absorbţiei erlotinib nu a fost studiat dar absorbţia poate fi afectată, determinând concentraţii plasmatice mai scăzute. În concluzie, asocierea 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 puţin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de erlotinib. Dacă utilizarea ranitidinei este considerată necesară, aceasta trebuie administrată într-o manieră eşalonată, de exemplu Fokleros trebuie luată cu cel puţin 2 ore înainte sau 10 ore după doza de ranitidină.

Erlotinib şi gemcitabina

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

Erlotinib şi carboplatina/paclitaxel

Erlotinib creşte concentraţiile plasmatice ale sărurilor de platină. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de erlotinib, carboplatină şi paclitaxel a dus la creşterea cu 10,6% a ASC0-48 totale pentru sarea de platină. Deşi această diferenţă este semnificativ statistică, nu este considerată relevantă clinic. În practica clinică, pot fi alţi factori asociaţi care să determine o expunere crescută la carboplatină, cum este insuficienţa renală. Carboplatina sau paclitaxelul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii erlotinibului.

Erlotinib şi capecitabina

Capecitabina poate creşte concentraţiile plasmatice ale erlotinibului. În cazul administrării erlotinibului în asociere cu capecitabina, există o creştere semnificativă a ASC pentru erlotinib şi o creştere la limita superioară a valorilor normale a Cmax comparativ cu valorile observate în alt studiu, în care erlotinibul este administrat în monoterapie. Erlotinibul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii capecitabinei.

Erlotinib şi inhibitorii proteazomali

Din cauza mecanismului de acţiune, inhibitorii proteazomali, inclusiv bortezomib, pot influenţa efectul inhibitorilor EGFR, inclusiv al erlotinibului. Acest fapt este susţinut de date clinice limitate şi de studii preclinice, care demonstrează degradarea EGFR prin intermediul proteazomului.

**4.6** **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Nu există date adecvate privind administrarea erlotinib la gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidenţiat efecte teratogene sau parturiţie anormală. Cu toate acestea, nu pot fi excluse efectele adverse asupra sarcinii ţinând cont de faptul că studiile efectuate la şobolan şi iepure au demonstrat creşterea mortalităţii embrionare/fetale (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial 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 şi încă 2 săptămâni după terminarea acestuia. La gravide, tratamentul trebuie continuat doar dacă beneficiul potenţial matern depăşeşte riscul fetal.

Alăptarea

La om, nu se cunoaşte dacă erlotinibul se excretează în lapte. Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea impactului erlotinib asupra producţiei de lapte sau a prezenţei medicamentului în laptele matern. Întrucât nu se cunosc posibilele efecte dăunătoare la sugar, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu erlotinib şi încă cel puţin 2 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au evidenţiat afectarea fertilităţii. Cu toate acestea, nu pot fi excluse efectele adverse asupra fertilităţii ţinând cont de faptul că studiile efectuate la animale au demostrat efecte asupra parametrilor reproductivi (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial la om nu este cunoscut.

**4.7** **Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

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

**4.8** **Reacţii adverse**

Evaluarea siguranţei utilizării erlotinib se bazează pe datele provenite de la peste 1500 de pacienţi trataţi cu cel puţin o doză de 150 mg de erlotinib în monoterapie şi de la peste 300 de pacienţi la care s-a administrat erlotinib 100 mg sau 150 mg în asociere cu gemcitabină.

Frecvenţa reacţiilor adverse medicamentoase (RAM) în cadrul studiilor clinice, raportate pentru erlotinib în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt rezumate în tabelul 1 în funcţie de gradele de severitate conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie (NCI-CTC). RAM enumerate au fost cele raportate la minimum 10% (în grupul tratat cu erlotinib) dintre pacienţi şi care au apărut mai frecvent (≥3%) la pacienţii trataţi cu erlotinib decât în braţul cu medicament comparator. Alte RAM, inclusiv cele din alte studii clinice, sunt prezentate rezumativ în Tabelul 2.

Reacţiile adverse medicamentoase din cadrul studiilor clinice (tabelul 1) sunt prezentate conform clasificării MedRA de aparate, sisteme şi organe. Categoria de frecvenţă corespunzătoare fiecarei reacţii adverse induse de medicament are la bază convenţia următoare: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/100), foarte rare (<1/10000).

În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

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

*Tratamentul de linia întâi al pacienţilor cu mutaţii EGFR*

În cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, ML20650, efectuat la 154 de pacienţi, profilul de siguranţă al erlotinib ca tratament de linia întâi al pacienţilor cu NSCLC cu mutaţii activatoare la nivel EGFR a fost evaluat la 75 de pacienţi; nu au fost înregistrate semnale noi privind siguranţa la aceşti pacienţi.

Cele mai frecvente RAM observate la pacienţii trataţi cu erlotinib în studiul ML20650 au fost erupţia cutanată tranzitorie şi diareea (de orice grad, la 80% şi, respectiv, 57% dintre pacienţi). Majoritatea reacţiilor au prezentat severitate de gradul 1/2 şi s-au remis fără intervenţie. Erupţiile cutanate şi diareea cu severitate de gradul 3 au apărut la 9% şi, respectiv, 4% dintre pacienţi. Nu au fost înregistrate cazuri de erupţie cutanată sau diaree de gradul 4. Atât erupţiile cutanate tranzitorii, cât şi diareea au condus la întreruperea tratamentului cu erlotinib la 1% dintre pacienţi. La 11% şi, respectiv, 7% dintre pacienţi s-au impus modificări ale dozei (întreruperi sau reduceri) din cauza erupţiilor cutanate sau diareei.

*Tratamentul de întreţinere*

În cadrul altor două studii clinice de fază III, randomizate, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, BO18192 (SATURN) şi BO25460 (IUNO), erlotinib a fost administrat ca tratament de întreţinere după chimioterapie în linia întâi de tratament. Aceste studii au fost derulate la un număr total de 1532 de pacienţi 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 priveşte siguranţa.

Cele mai frecvente RAM observate la pacienţii trataţi cu erlotinib în studiile BO18192 şi BO25460 au fost erupţiile cutanate tranzitorii (BO18192: toate gradele de severitate – 49,2%, gradul 3 – 6,0%; BO25460: toate gradele – 39,4%, gradul 3 – 5,0%) şi 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 erupţie cutanată sau diaree de gradul 4 în niciunul dintre studii. Erupţiile cutanate şi diareea au determinat întreruperea tratamentului cu erlotinib la 1% şi, respectiv, <1% dintre pacienţi în studiul BO18192, în timp ce în studiul BO25460 niciunul dintre pacienţi nu a întrerupt tratamentul din cauza erupţiei cutanate sau a diareei. Au fost necesare modificări ale dozei (întreruperi sau reduceri) din cauza erupţiilor cutanate şi a diareei la 8,3% şi, respectiv, 3% dintre pacienţi în cadrul studiului BO18192 şi l 5,6% şi, respectiv, 2,8% dintre pacienţi 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 reacţii adverse medicamentoase raportate au fost erupţiile cutanate (75%) şi diareea (54%). Majoritatea au prezentat severitate de gradul 1/2 şi s-au remis fără intervenţie. Erupţii cutanate şi diaree cu severitate de gradul 3/4 au apărut la 9%, respectiv 6% dintre pacienţii trataţi cu Fokleros şi au determinat excluderea din studiu a 1% din pacienţi. La 6% şi, respectiv, 1% din pacienţi a fost necesară reducerea dozei din cauza apariţiei erupţiilor cutanate şi diareei. În studiul BR.21 timpul median de apariţie a erupţiilor cutanate a fost de 8 zile, iar timpul median de apariţie a diareei a fost de 12 zile.

În general, erupţiile cutanate se manifestă ca forme uşoare sau moderate de erupţii cutanate eritematoase sau papulo-pustuloase, care pot să apară sau să se agraveze la nivelul zonelor expuse la soare. Pacienţilor care se expun la soare li se recomandă folosirea unor haine de protecţie şi/sau a cremelor cu factor de protecţie solară (de exemplu, creme pe bază de filtre minerale).

Cancer pancreatic (erlotinib administrat concomitent cu gemcitabină)

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în studiul pivot PA.3 la pacienţii cu diagnostic de cancer pancreatic trataţi cu erlotinib100 mg în asociere cu gemcitabină au fost fatigabilitatea, erupţia cutanată tranzitorie şi diareea. În braţul de tratament cu erlotinib în asociere cu gemcitabină, erupţiile cutanate şi diareea cu severitate de gradul 3/4 au fost raportate la câte 5% dintre pacienţi. Intervalul de timp median până la apariţia reacţiilor cutanate şi a diareei a fost de 10 şi, respectiv, 15 zile. Aceleaşi reacţii au impus reduceri ale dozei la 2% dintre pacienţi şi au condus la întreruperea participării la studiu în cazul a până la 1% dintre pacienţii care au primit erlotinib în asociere cu gemcitabină.

Tabelul 1: RAM apărute la ≥ 10% dintre pacienţi în studiile BR.21(trataţi cu erlotinib) şi PA.3 (trataţi cu erlotinib în asociere cu gemcitabină) şi RAM cu frecvenţă mai mare (≥ 3%) decât în cazul administrării de placebo în studiile BR.21 (trataţi cu erlotinib) şi PA.3 (trataţi cu erlotinib în asociere cu gemcitabină)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Erlotinib (BR.21)**  **N=485** | | | **Placebo (PA.3)**  **N=259** | | | **Categoria de**  **frecvenţă cu cea mai mare incidenţă** |
| **Gradul NCI-CTC** | **Any**  **Grade** | **3** | **4** | **Any**  **Grade** | **3** | **4** |
| **Termenul preferat MedDRA** | **%** | **%** | **%** | **%** | **%** | **%** |
| *Infecţii şi infestări*  Infecţii\* | 24 | 4 | 0 | 31 | 3 | < 1 | foarte frecvente |
| *Tulburări metabolice şi de*  *nutriţie*  Anorexie  Scăderea în greutate | 52  - | 8  - | 1  - | -  39 | -  2 | -  0 | foarte frecvente foarte frecvente |
| *Tulburări oculare*  Keratoconjunctivită sicca  Conjunctivită | 12  12 | 0  < 1 | 0  0 | -  - | -  - | -  - | foarte frecvente foarte frecvente |
| *Tulburări psihice*  Depresie | - | - | - | 19 | 2 | 0 | foarte frecvente |
| *Tulburări ale sistemului nervos*  Neuropatie  Cefalee | -  - | -  - | -  - | 13  15 | 1  < 1 | < 1  0 | foarte frecvente foarte frecvente |
| *Tulburări respiratorii, toracice*  *şi mediastinale*  Dispnee  Tuse | 41  33 | 17  4 | 11  0 | -  16 | -  0 | -  0 | foarte frecvente foarte frecvente |
| *Tulburări gastrointestinale*  Diaree\*\*  Greaţă  Vărsături  Stomatită  Dureri abdominală  Dispepsie  Flatulenţă | 54  33  23  17  11  -  - | 6  3  2  < 1  2  -  - | < 1  0  < 1  0  < 1  -  - | 48  -  -  22  -  17  13 | 5  -  -  < 1  -  < 1  0 | < 1  -  -  0  -  0  0 | foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente |
| *Afecţiuni cutanate şi ale*  *ţesutului subcutanat*  Erupţii cutanate\*\*\*  Prurit  Piele uscată  Alopecie | 75  13  12  - | 8  < 1  0  - | < 1  0  0  - | 69  -  -  14 | 5  -  -  0 | 0  -  -  0 | foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente |
| *Tulburări generale şi la nivelul*  *locului de administrare*  Fatigabilitate  Pirexie  Frisoane | 52  -  - | 14  -  - | 4  -  - | 73  36  12 | 14  3  0 | 2  0  0 | foarte frecvente foarte frecvente  foarte frecvente |

* Infecţiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis şi celulită. \*\* Poate determina deshidratare, hipokaliemie şi insuficienţă renală.

\*\*\* Erupţii cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă. - corespunde unei proporţii situate sub valoarea limită

Tabelul 2: Prezentarea RAM pe categorii de frecvenţă:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aparate,** | **Foarte** | **Frecvente** | **Mai puţin** | **Rare** | **Foarte rare** |
| **sisteme şi** | **frecvente** | **(≥1/100 şi <1/10)** | **frecvente** | **(≥1/10000 şi** | **(<1/10000)** |
| **organe** | **(≥ 1/10)** |  | **(≥1/1000 şi** | **<1/1000)** |  |
|  |  |  | **<1/100)** |  |  |
| Tulburări |  | -Keratită | -Modificări |  | -Perforaţii |
| oculare |  | -Conjunctivită1 | ale genelor2 |  | corneene |
|  |  |  |  |  | -Ulceraţii |
|  |  |  |  |  | corneene |
|  |  |  |  |  | -Uveită |
| Tulburări |  | -Epistaxis | -Boală |  |  |
| respiratorii, |  |  | pulmonară |  |  |
| toracice şi |  |  | interstiţială |  |  |
| mediastinale |  |  | (BPI)3 |  |  |
| Tulburări | -Diaree7 | -Sângerări gastro- | -Perforaţii |  |  |
| gastrointestinale |  | intestinale4, 7 | gastro- |  |  |
|  |  |  | intestinale7 |  |  |
| Tulburări | -Modificări |  |  | -Insuficienţă |  |
| hepato-biliare | ale testelor |  |  | hepatică6 |  |
|  | funcţionale |  |  |  |  |
|  | hepatice5 |  |  |  |  |
| Afecţiuni | - Erupție | -Alopecie | -Hirsutism | -Sindrom de | -Sindrom |
| cutanate şi ale | cutanată | -Xeroză cutanată1 | -Modificări | eritrodisestezi | Stevens- |
| ţesutului | tranzitorie | -Paronichie | ale | e palmo- | Johnson/ |
| subcutanat |  | -Foliculită | sprâncenelor | plantară | Necroliză |
|  |  | -Acnee/dermatită | -Unghii |  | epidermică |
|  |  | acneiformă | casante şi |  | toxică |
|  |  | -Fisuri cutanate | căderea |  |  |
|  |  |  | unghiilor |  |  |
|  |  |  | -Reacţii |  |  |
|  |  |  | cutanate |  |  |
|  |  |  | uşoare cum |  |  |
|  |  |  | este |  |  |
|  |  |  | hiperpigmen |  |  |
|  |  |  | tarea |  |  |
| Tulburări renale |  | -Insuficienţă | -Nefrită1 |  |  |
| şi ale căilor |  | renală | -Proteinurie1 |  |  |
| urinare |  |  |  |  |  |

1. În studiul clinic PA.3.
2. Incluzând creşterea spre interior a genelor, creşterea excesivă şi îngroşarea genelor
3. Incluzând decese, la pacienţii la care s-a administrat erlotinib pentru tratamentul NSCLC sau alte

tumori solide avansate (vezi pct. 4.4). La pacienţii din Japonia a fost observată o incidenţă mai mare (vezi pct. 4.4).

1. În studiile clinice, unele cazuri au apărut în relaţie cu administrarea concomitentă de warfarină, iar unele cu administrarea concomitentă de AINS (vezi pct. 4.5).
2. Incluzând creşterea valorilor concentraţiilor plasmatice ale alaninaminotrasferazei [ALT], ale aspartataminotransferazei [AST] şi ale bilirubinei. Acestea au fost foarte frecvente în studiul clinic PA.3 şi frecvente în studiul clinic BR.21. Cazurile au fost, în principal, de severitate uşoară până la moderată, tranzitorii sau asociate existenţei metastazelor hepatice.
3. Incluzând decese. Factorii de risc au inclus afecţiuni hepatice preexistente sau administrarea

concomitentă de medicamente hepatotoxice (vezi pct. 4.4).

1. Incluzând decese (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor 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 la

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

**4.9 Supradozaj**

Simptome

Au fost tolerate doze unice de erlotinib, administrate pe cale orală, de până la 1000 mg erlotinib la subiecţi sănătoşi şi de până la 1600 mg la pacienţii cu neoplasm. Dozele repetate de 200 mg administrate de 2 ori pe zi la subiecţii sănătoşi au fost puţin tolerate după doar câteva zile de administrare. Pe baza datelor obţinute în urma acestor studii, reacţiile adverse severe precum diareea, erupţiile cutanate şi posibila intensificare a activităţii aminotransferazelor hepatice pot să apară în cazul depăşirii dozei recomandate.

Atitudine terapeutică

În cazul suspectării unui supradozaj, administrarea erlotinib trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat tratament simptomatic.

1. **PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1** **Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, cod ATC: L01EB02.

Mecanism de acţiune

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

Mutaţiile EGFR pot conduce la activarea căilor de semnalizare antiapoptotice şi proliferative. Eficacitatea puternică a erlotinibului în blocarea semnalelor mediate de EGFR în aceste mutaţii 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 şi moartea celulelor este indusă prin calea intrinsecă apoptotică. Regresia tumorală se observă la şoareci prin creşterea expresiei acestor mutaţii activatoare ale EGFR.

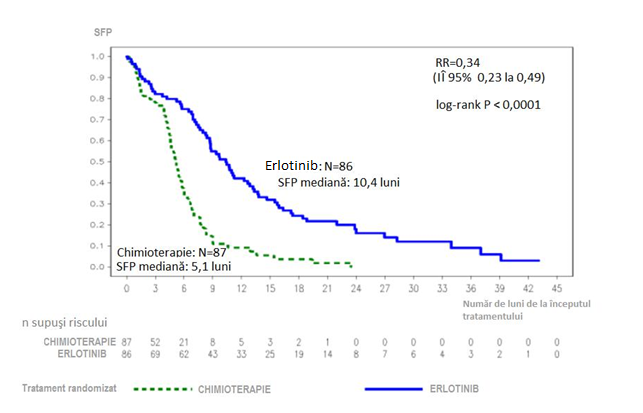
Eficacitate clinică

Tratamentul de primă linie al neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

la pacienţii cu mutaţii activatoare ale EGFR (erlotinib administrat în monoterapie)

Eficacitatea erlotinib în tratamentul de primă linie la pacienţii cu NSCLC cu mutaţii activatoare ale EGFR, a fost demonstrată într -un studiu clinic deschis, randomizat, de fază III (ML20650, EURTAC). Acest studiu a fost efectuat la pacienţi caucazieni cu NSCLC local avansat sau metastazat (stadiul IIIB şi IV) care nu au primit anterior chimioterapie sau altă terapie sistemică antitumorală pentru boala lor aflată în stadiu avansat şi care prezintă mutaţii ale tirozinkinazei în domeniul EGFR (ş tergerea exonului 19 sau mutaţia exonului 21). Pacienţii au fost randomizaţi în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg erlotinib zilnic şi 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 erlotinibcomparativ cu chimioterapie, în studiul clinic ML20650 (EURTAC)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Erlotinib** | **Chimioterapie** | **Risc relativ** | **Valoarea p** |  |
|  |  |  |  | **(IÎ 95%)** |  |  |
| Analiză |  | n=77 | n=76 |  |  |  |
| interimară |  |  |  |  |  |  |
| Obiectiv principal: |  |  |  |  |  |
| planificată |  |  |  |  |  |
| supravieţuirea fără progresie a |  |  |  |  |  |
| anterior |  |  |  |  |  |
| bolii (SFP mediană în luni)\* |  |  |  |  |  |
| (35% |  |  |  |  |  |
| evaluat de către investigator | 9,4 | 5,2 | 0,42 | p<0,0001 |  |
| maturitate a |  |
| \*\* |  |  | [0,27-0,64] |  |  |
| datelor |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| privind SG) | Evaluare independentă \*\* | 10,4 | 5,4 | 0,47 | p=0,003 |  |
| (n=153) |  |
|  |  |  | [0,27-0,78] |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Data de închidere a bazei |  |  |  |  |  |  |
| de date: August 2010 |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | Cea mai bună rată globală de | 54,5% | 10,5% |  | p<0,0001 |  |
|  | răspuns (RC/RP) |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  | Supravieţuire generală (SG) | 22,9 | 18,8 | 0,80 | p=0,4170 |  |
|  | (luni) | [0,47-1,37] |  |
|  |  |  |  |  |
| Analiză |  | n=86 | n=87 |  |  |  |
| exploratorie |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| (40% | SFP (mediană în luni), | 9,7 | 5,2 | 0,37 | p<0,0001 |  |
| maturitate a | evaluată de către investigator | [0,27-0,54] |  |
|  |  |  |  |
| datelor |  |  |  |  |  |  |
| Cea mai bună rată globală de | 58,1% | 14,9% |  | p<0,0001 |  |
| privind SG) | răspuns (RC/RP) |  |  |
|  |  |  |  |  |
| (n=173) |  |  |  |  |  |  |
| SG (luni) | 19,3 | 19,5 | 1,04 | p=0,8702 |  |
|  |  |
| Data de închidere a bazei | [0,65-1,68] |  |
|  |  |  |  |  |
| de date: Ianuarie 2011 |  |  |  |  |  |  |
| Analiză |  | n=86 | n=87 |  |  |  |
| actualizată |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| (62% | SFP (mediană în luni) | 10,4 | 5,1 | 0,34 | p<0,0001 |  |
| maturitate a | [0,23-0,49] |  |
|  |  |  |  |  |
| Datelor |  |  |  |  |  |  |
| privind SG) |  |  |  |  |  |  |
| (n=173) | SG\*\*\* (luni) | 22,9 | 20,8 | 0,93 | p=0,7149 |  |
|  | [0,64-1,36] |  |
| Data de închidere a bazei |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| de date: Aprilie 2012 |  |  |  |  |  |  |

RC=răspuns complet; RP= răspuns parţial

* A fost observată o reducere de 58% a riscului de progresie a bolii sau de deces
* Rata generală de concordanţă între evaluarea investigatorului şi a IRC a fost de 70%
* O suprapunere mare a datelor a fost observată la 82% dintre pacienţii din braţul de tratament cu chimioterapie, cărora li s-a administrat ulterior un inhibitor de tirozin kinază al EGFR, iar tuturor pacienţilor, cu excepţia a 2 dintre aceştia, li s-a administrat ulterior erlotinib.

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

Eficacitatea şi siguranţa administrării erlotinib ca tratament de menţinere 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 pacienţi cu NSCLC local avansat sau metastazat care nu a progresat după 4 cicluri de chimioterapie dublă cu săruri de platină. Pacienţii au fost randomizaţi 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 supravieţuirea fără progresie a bolii (SFP) la toţi pacienţii. Caracteristicile demografice şi caracteristicile afecţiunii iniţiale au fost echilibrate între cele două braţe de tratament. Nu au fost incluşi în studiu pacienţii care se încadrează în stadii ECOG > 1, comorbidităţi severe hepatice sau renale.

În acest studiu, populaţia generală a prezentat un beneficiu în ceea ce priveşte criteriul final principal de evaluare SFP (RR= 0,71 p<0,0001) şi 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 pacienţii cu mutaţii activatoare EGFR (n=49), ceea ce demonstrează un beneficiu substanţial în ceea ce priveşte SFP (RR= 0,10, IÎ 95%, 0,04 - 0,25; p<0,0001) şi o RR generală de supravieţuire de 0,83 (IÎ 95%, 0,34 - 2.02). 67% dintre pacienţii care au primit placebo din subgrupul cu mutaţie 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 pacienţi cu NSCLC avansat, ale căror tumori nu au prezentat o mutaţie activatoare EGFR (ştergerea exonului 19 sau mutaţia exonului 21 L858R) şi care nu au prezentat progresia bolii după administrarea a patru cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

Obiectivul studiului a fost compararea supravieţuirii generale în urma administrării terapiei de menţinere de primă linie cu erlotinib, în comparaţie cu erlotinib administrat în momentul progresiei bolii. Studiul nu şi-a îndeplinit criteriul final principal de evaluare. SG în cazul erlotinibadministrat ca tratament de menţinere de primă linie nu a fost superior faţă de administrarea erlotinib ca tratament de linia a doua la pacienţii a căror tumoră nu a prezentat o mutaţie activatoare EGFR (RR= 1,02, IÎ 95%, 0,85 - 1,22, p=0,82). Criteriul final secundar de evaluare al SFP nu a indicat nicio diferenţă între erlotinib şi placebo în cazul tratamentului de menţinere (RR=0,94, 95% IÎ, 0,80-1,11; p=0,48).

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

Tratamentul NSCLC după eşecul terapeutic a cel puţin unui regim de chimioterapie (erlotinib administrat în monoterapie)

Eficacitatea şi siguranţa 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 pacienţi cu NSCLC avansat local sau metastazat după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie. Pacienţii au fost randomizaţi în raport de 2:1 între grupul celor la care s-a administrat 150 mg erlotinib pe cale orală, o dată pe zi, şi grupul celor la care s -a administrat placebo. Obiectivele studiului au inclus perioada de supravieţuire globală, perioada de supravieţuire fără progresia bolii (SFP), durata răspunsului terapeutic, perioada de timp până la deteriorarea simptomelor asociate neoplasmului pulmonar (tuse, dispnee şi durere) şi siguranţa administrării. Obiectivul principal al studiului a fost perioada de supravieţuire.

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Aproximativ două treimi dintre pacienţi au fost bărbaţi şi aproximativ o treime se încadra la început în stadiul 2 de capacitate (ECOG) şi 9% se încadrau în stadiul 3 de capacitate (ECOG). 93% şi, respectiv, 92% din totalul pacienţilor incluşi în grupul erlotinib şi, respectiv, grupul placebo au fost trataţi anterior cu medicamente care conţin platină iar 36% şi, respectiv, 37% din totalul pacienţilor au fost trataţi anterior cu taxan.

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

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

La 45% dintre pacienţii cu status cunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,68 (95%

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

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

Rata răspunsului terapeutic obiectiv conform RECIST pentru grupul erlotinib a fost de 8,9% (IÎ 95%, 6,4-12,0).Primii 330 pacienţi au fost evaluaţi centralizat (rata răspunsului terapeutic 6,2%); 401 pacienţi au fost evaluaţi 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. Proporţia pacienţilor cu răspuns terapeutic complet, răspuns terapeutic parţial sau a căror boală nu a avansat a fost 44,0% şi, respectiv, 27,5% pentru grupul erlotinib şi, respectiv, grupul placebo (p = 0,004).

Un beneficiu de supravieţuire după administrarea erlotinib s-a observat şi la pacienţii care nu au obţinut un răspuns obiectiv al tumorii (conform RECIST). Aceasta s-a evidenţiat printr-un raport de risc pentru deces de 0,82 (IÎ 95%, 0,68-0,99) la pacienţii 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 şi 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 eşecul terapeutic al chimioterapiei, doza de 300 mg de erlotinib nu a demonstrat nici un beneficiu suplimentar în ceea ce priveşte SFP faţă de doza recomandată (la 7,00 versus 6,86 săptămâni, respectiv).

Toate obiectivele secundare privind eficacitatea au fost concordante cu obiectivul primar şi nu s-a identificat nicio diferenţă în ceea ce priveşte SG între pacienţii trataţi cu erlotinib în doză de 300 mg şi respectiv 150 mg zilnic (RR 1,03, IÎ 95% 0,80-1,32). Datele cu privire la siguranţă pentru dozele de 300 mg şi 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienţii trataţi cu doza mai mare de erlotinib a existat o creştere numerică a cazurilor de erupţie cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială şi 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 comparaţie cu doza recomandată de 150 mg la fumătorii activi.

Pacienţii din acest studiu nu au fost selectaţi pe baza statusului mutaţiei EGFR. Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 şi 5.2.

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

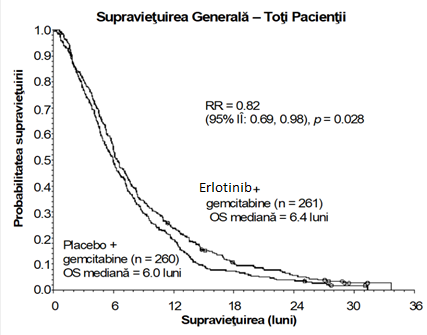
Eficacitatea şi siguranţa administrării erlotinib în asociere cu gemcitabină ca tratament de primă linie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus pacienţi cu neoplasm pancreatic local avansat, inoperabil sau metastatic. Pacienţii au fost randomizaţi pentru 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 şi 43 dintr-un ciclu de 8 săptămâni; Ciclul 2 şi ciclurile ulterioare –Zilele 1, 8 şi 15 dintr-un ciclu de 4 săptămâni [doza aprobată şi schema terapeutică pentru neoplasm pancreatic, vezi RCP pentru gemcitabină]). erlotinib sau placebo s-a administrat oral o dată pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal al studiului a fost supravieţuirea globală.

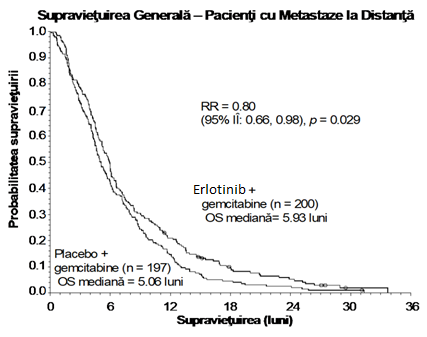
Caracteristicile iniţiale ale pacienţilor, demografice şi referitoare la boală, au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament, erlotinib 100 mg în asociere cu gemcitabină sau placebo în asociere cu gemcitabină, cu excepţia unui număr uşor mai mare de femei în braţul cu erlotinib/gemcitabină comparativ cu braţul placebo/gemcitabină:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Caracteristici iniţiale** | **Erlotinib** | **Placebo** |
| Femei | 51% | 44% |
| Capacitate ECOG iniţială (PS) stadiul 0 | 31% | 32% |
| Capacitate ECOG iniţială (PS) stadiul 1 | 51% | 51% |
| Capacitate ECOG iniţială (PS) stadiul 2 | 17% | 17% |
|  |  |  |
| Stadiu metastatic iniţial | 77% | 76% |

Supravieţuirea a fost evaluată în populaţia cu intenţie de tratament, pe baza datelor privind supravieţuirea rezultate din monitorizarea pacienţilor. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos (rezultatele pentru grupul de pacienţi cu stadiu metastatic şi local avansat, derivă dintr-o analiză exploratorie a subgrupului).

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





Într-o analiză post-hoc, pacienţii cu stare clinică favorabilă la iniţierea tratamentului (intensitatea durerii scăzută, calitatea vieţii ridicată, şi un bun indice de performanţă) au demonstrat mai multe beneficii terapeutice pentru erlotinib. Beneficiile terapeutice sunt determinate, în principal, de prezenţa unui scor scăzut pentru intensitatea durerii.

Într-o analiză post-hoc, pacienţii care au dezvoltat o erupţie cutanată au prezentat o perioadă de supravieţuire mai lungă comparativ cu pacienţii care nu au dezvoltat o erupţie cutanată (OS mediană 7,2 luni comparativ cu 5 luni, RR: 0,61).

90% din pacienţii trataţi cu erlotinib au dezvoltat erupţii cutanate tranzitorii în primele 44 zile. Durata de timp mediană până la apariţia erupţiilor cutanate a fost de 10 zile.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a suspendat obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu erlotinibla toate subgrupele de copii şi adolescenţi pentru indicaţiile neoplasm pulmona

cu alte tipuri de celule decât cele mici şi pentru neoplasm pancreatic (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2** **Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

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

Distribuţie

Erlotinib are un volum aparent mediu de distri buţie de 232 l şi se distribuie în ţesutul tumoral la om. Într-un studiu efectuat la 4 pacienţi (3 pacienţi cu neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici [NSCLC] şi un pacient cu neoplasm laringian) trataţi cu doze orale zilnice de 150 mg erlotinib, probele de ţesut tumoral obţinute prin excizie chirurgicală în Ziua 9 de tratament au demonstrat concentraţii medii de erlotinib în tumori de 1,185 ng/g de ţesut. Aceasta a corespuns la o medie generală de 63% (în intervalul 5-161%) din concentraţiile plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Principalii metaboliţi activi au fost prezenţi în tumoră în concentraţii medii de 160 ng/g ţesut, care au corespuns la o medie generală de 113% (interval 88-130%) a concentraţiilor plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 95%. Erlotinibul se leagă de albuminele plasmatice şi de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG).

Metabolizare

Erlotinib este metabolizat în ficat de citocromii hepatici umani, în special de CYP3A4 şi într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică de către CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămân şi 1B1 în ţesutul tumoral contribuie potenţial 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; şi 3) hidroxilarea aromatică a restului fenil-acetilenă. Metaboliţii principali OSI-420 şi OSI 413 ai erlotinibului obţinuţi prin O-demetilarea lanţului lateral au potenţă comparabilă cu a erlotinibului în dozările non-clinice *in vitro* din studiile preclinice şi în modelele de tumori *in vivo*. Aceştia sunt prezenţi în plasmă în concentraţii care sunt < 10% din concentraţia erlotinibului şi prezintă o farmacocinetică similară cu a erlotinibului.

Eliminare

Erlotinib este eliminat predominant sub formă de metaboliţi, prin materiile fecale (> 90%), cu eliminarea renală doar a unei mici cantităţi (aproximativ 9%) dintr-o doză orală. Mai puţin de 2% din doza administrată oral se elimină ca atare, nemetabolizată. Analiza farmacocinetică a unei populaţii de 591 pacienţi trataţi cu erlotinib în monoterapie demonstrează un clearance aparent mediu de 4,47 l/oră, cu un timp de înjumătăţire mediu de 36,2 ore. De aceea, timpul de obţinere a concentraţiei plasmatice maxime la starea de echilibru este aşteptat să fie de aproximativ 7-8 zile.

Farmacocinetica la populaţii speciale

Pe baza analizei farmacocinetice a populaţiilor, nu s-a observat o relaţie semnificativă clinic între clearance-ul aparent aşteptat şi vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul şi originea etnică. Factorii individuali care au fost corelaţi cu farmacocinetica erlotinibului au fost bilirubinemia totală, AAG şi fumatul. Concentraţiile plasmatice crescute de bilirubină totală şi concentraţiile de AAG au fost asociate cu o reducere a clearance-ului erlotinibului. Relevanţa clinică a acestor diferenţe nu este clară. Cu toate acestea, fumătorii au prezentat o rată crescută a clearance-ului erlotinibului. Această observaţie a fost confirmată de un studiu farmacocinetic la subiecţii sănătoşi nefumători şi 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 şi de 689 ng/ml la fumători cu un raport mediu fumători comparativ cu nefumători de 65,2% (IÎ 95%: 44,3 până la 95,9, p=0,031). Valoarea mediei geometrice pentru ASC0-inf a fost de 18726 ng****oră/ml la nefumători şi de 6718 ng****oră/ml la fumători cu un raport mediu de 35,9% (IÎ 95% 23,7 până la 54,3, p<0,0001). Valoarea mediei geometrice pentru C24ore a fost de 288 ng/ml la nefumători şi de 34,8 ng/ml la fumători cu un raport mediu de 12,1% (IÎ 95% 4,82 până la 30,2, p= 0,0001). Într-un studiu pivot de fază III, efectuat la pacienţii cu NSCLC, fumătorii au atins o concentraţie plasmatică maximă la starea de echilibru a erlotinib de 0,65 µg/ml (n=16), care este aproximativ de 2 ori mai mică decât cea obţinută la pacienţii care au renunţat la fumat sau la cei care nu au fumat niciodată (1,28 µg/ml, n=108). Acest efect a fost însoţit de o creştere aparentă, cu 24% a clearance-ului plasmatic al erlotinibului. Într-un studiu de fază I, efectuat la pacienţi fumători cu NSCLC cărora li s-au administrat doze crescute, analiza farmacocinetică la starea de echilibru a indicat o creştere a expunerii la erlotinib proporţională cu creşterea dozei, atunci când doza de erlotiniba fost crescută de la 150 mg la doza maximă tolerată de 300 mg. În acest studiu, la fumători, concentraţia plasmatică maximă la starea de echilibru la o doză de 300 mg a fost de 1,22 µg/ml (n=17). Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 şi 5.1.

Pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică, în timpul tratamentului cu erlotinib pacienţii fumători trebuie sfătuiţi să renunţe la fumat deoarece, în caz contrar, concentraţiile plasmatice pot fi reduse.

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

O a doua analiză farmacocinetică populaţională a fost efectuată pentru includerea datelor referitoare la erlotinib de la 204 pacienţi cu neoplasm pancreatic cărora li s-a administrat erlotinib în asociere cu gemcitabină. Covariantele care afectează clearance-ul erlotinibului la pacienţii din studiul pentru neoplasm pancreatic, aşa 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 covariantelor. Administrarea concomitentă de gemcitabină nu a prezentat niciun efect asupra clearance-ului plasmatic al erlotinibului.

*Copii şi adolescenţi*

Nu s-au efectuat studii specifice la copii şi adolescenţi.

*Vârstnici*

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienţi vârstnici.

*Insuficienţă hepatică*

Erlotinib este metabolizat în special în ficat. La pacienţii cu tumori solide şi insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), media geometrică a ASC0-t şi Cmax pentru erlotinib au fost de

27000 ng•h/ml, respectiv 805 ng/ml, comparativ cu 29300 ng•h/ml şi 1090 ng/ml la pacienţii cu funcţie hepatică normală, incluzând pacienţii cu neoplasm hepatic primar sau metastaze hepatice. Deşi Cmax a fost semnificativ mai mică la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, această diferenţă nu este considerată relevantă clinic. Nu sunt disponibile date cu privire la influenţa disfuncţiei hepatice severe asupra farmacocineticii erlotinibului. În analiza farmacocinetică a unei populaţii, concentraţiile plasmatice crescute ale bilirubinei totale s-au asociat cu o rată mai scăzută a clearance-ului erlotinibului.

*Insuficienţă renală*

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

**5.3** **Date preclinice de siguranţă**

Efectele administrării cronice observate la cel puţin o specie de animal sau într-un studiu au inclus efecte asupra corneei (atrofie, ulceraţie), pielii (degenerare foliculară şi inflamaţie, eritem şi alopecie), ovarelor (atrofie), ficatului (necroză hepatică), rinichiului (necroză renală papilară şi dilataţie tubulară) şi tractului gastrointestinal (golire gastrică întârziată şi diaree). Parametrii eritrocitari au fost scăzuţi şileucocitele, în special neutrofilele, au fost crescute. S-au evidenţiat creşteri ale ALT, AST şi ale bilirubinei datorate tratamentului. Aceste constatări s-au obsevat la concentraţii sub concentraţiile relevante clinic.

Pe baza modului de acţiune, erlotinibul are potenţial teratogen. Datele din studiile toxicologice asupra funcţiei de reproducere la şobolan şi la iepure, la doze apropiate dozei maxime tolerate şi/sau la doze toxice materne au demonstrat toxicitate asupra funcţiei de reproducere (embriotoxicitate la şobolan, embrioresorbţie şi fetotoxicitate la iepure) şi toxicitate asupra dezvoltării (scăderea creşterii puilor şi supravieţuire la şobolan), dar dozele nu au fost teratogene şi nu au afectat fertilitatea. Aceste constatări s-au observat la expuneri relevante clinic.

În studiile convenţionale de genotoxicitate, rezultatele obţinute pentru erlotinib au fost negative. Studiile privind carcinogenitatea, cu durata de doi ani, efectuate cu erlotinib la şoareci şi şobolani, nu au evidenţiat niciun efect carcinogen până la expuneri care depăşesc expunerea terapeutică la om (până la de 2 ori şi, respectiv 10 ori mai mari, pe baza Cmax şi/sau a ASC).

După iradiere UV, s-a observat la şobolan o uşoară reacţie cutanată fototoxică.

1. **PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină si hidrogen fosfat de calciu anhidru

Amidon glicolat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Celuloză microcristalină (E 460)

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu (E 470 b)

Film

Hipromeloză (E 464)

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

**6.4** **Precauţii speciale pentru păstrare**

Nu sunt necesare condiţii speciale de păstrare.

**6.5** **Natura şi conţinutul ambalajului**

Blister din oPA-Al-PVC/Al.

Ambalaj ce conţine 30 comprimate.

**6.6** **Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale la eliminare.

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

1. **DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Alkaloid-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenia

Tel.: + 386 1 300 42 90

Fax: + 386 1 300 42 91

email: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

1. **NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

14631/2022/01

14632/2022/01

1. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2022

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2022