

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fokleros 100 mg filmom obložene tablete  
Fokleros 150 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fokleros 100 mg filmom obložene tablete:  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg erlotiniba (u obliku erlotinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70,7 mg laktoza hidrata.

Fokleros 150 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg erlotiniba (u obliku erlotinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 106 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Fokleros 100 mg filmom obložene tablete:

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na obje strane, s utisnutim natpisom "E9OB" iznad ureza i natpisom "100" ispod ureza na jednoj strani, promjera približno 10 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Fokleros 150 mg filmom obložene tablete:

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutim natpisom "E9OB" na jednoj strani i natpisom "150" na drugoj strani, promjera približno 10,4 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Rak pluća nemalih stanica

Fokleros je indiciran za prvu liniju liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s aktivirajućim mutacijama EGFR-a.

Fokleros je također indiciran u terapiji održavanja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om s aktivirajućim mutacijama EGFR-a i stabilnom bolešću nakon prve linije kemoterapije koja nije uključivala erlotinib (engl. *switch maintenance*).

Fokleros je također indiciran u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovanim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica nakon neuspjelog liječenja najmanje jednim kemoterapijskim protokolom. U bolesnika s tumorima bez aktivirajućih mutacija EGFR-a, Fokleros je indiciran kada se druge opcije liječenja ne smatraju prikladnima.

Prilikom propisivanja lijeka Fokleros treba uzeti u obzir faktore povezane s produljenim preživljenjem.

U bolesnika s EGFR-IHC negativnim tumorima (EGFR - receptor za epidermalni faktor rasta) nije dokazano produljenje preživljenja ni drugi klinički relevantni učinci liječenja (vidjeti dio 5.1).

H A L M E D  
08 - 03 - 2023  
O D O B R E N O

### Rak gušterače

Fokleros je u kombinaciji s gemcitabinom indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim rakom gušterače.

Prilikom propisivanja lijeka Fokleros treba uzeti u obzir faktore povezane s produljenim preživljenjem (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

U bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću nije dokazano produljenje preživljenja.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Fokleros treba nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

### Bolesnici s rakom pluća nemalih stanica

Treba provesti testiranje na mutacije EGFR-a sukladno odobrenim indikacijama (vidjeti dio 4.1).

Preporučena dnevna doza lijeka Fokleros iznosi 150 mg, a uzima se najmanje sat vremena prije ili dva sata nakon obroka.

### Bolesnici s rakom gušterače

Preporučena dnevna doza lijeka Fokleros iznosi 100 mg i treba se uzimati najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka, u kombinaciji s gemcitabinom (pogledajte sažetak opisa svojstava gemcitabina za indikaciju rak gušterače).

U bolesnika u kojih se u prvih 4 do 8 tjedana liječenja ne pojavi osip, potrebno je razmotriti potrebu daljnjeg liječenja lijekom Fokleros (vidjeti dio 5.1).

Kada je potrebna prilagodba doze, treba ju postupno smanjivati za 50 mg (vidjeti dio 4.4).

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

Pri istovremenoj primjeni CYP3A4 supstrata i modulatora možda će biti potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.5).

### Oštećenje jetre

Erlotinib se eliminira metaboliziranjem u jetri i izlučivanjem putem žuči. Iako je izloženost erlotinibu u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks 7 – 9) bila slična onoj u bolesnika s odgovarajućom funkcijom jetre, potreban je oprez kod primjene lijeka Fokleros u bolesnika s oštećenjem jetre. Ako se pojave teške nuspojave, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja lijekom Fokleros. Sigurnost i djelotvornost erlotiniba u bolesnika s teškim poremećajima funkcije jetre (AST/SGOT i ALT/SGPT > 5 x gornja granica normalnih vrijednosti) nije ispitana. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim poremećajima funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

### Oštećenje bubrega

Sigurnost i djelotvornost erlotiniba nije ispitana u bolesnika s oštećenjem bubrega (koncentracija serumskog kreatinina > 1,5 puta od gornje granice normale). Na temelju farmakokinetičkih podataka čini se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost erlotiniba u odobrenim indikacijama nisu ustanovljene u bolesnika mlađih od 18 godina. Ne preporučuje se primjena lijeka Fokleros u pedijatrijskih bolesnika.

### Pušači

Pokazalo se da pušenje cigareta smanjuje izloženost erlotinibu za 50 do 60%. Maksimalna podnošljiva doza erlotiniba u bolesnika pušača s rakom pluća nemalih stanica iznosi 300 mg. U bolesnika koji nastave pušiti cigarete, doza od 300 mg u usporedbi s preporučenom dozom od 150 mg nije pokazala bolju djelotvornost u drugoj liniji liječenja nakon neuspješne kemoterapije. Podaci o sigurnosti za doze od 300 mg i 150 mg bili su usporedivi; međutim, u bolesnika koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brožčano povećanje incidencije osipa, intersticijske bolesti pluća i proljeva. Pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na erlotinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Procjena statusa EGFR mutacija

Kada se razmatra primjena lijeka Fokleros kao prve linije liječenja ili terapije održavanja za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC važno je odrediti status EGFR mutacije.

Potrebno je provesti validiran, robustan, pouzdan i osjetljiv test koji ima unaprijed određen prag za pozitivan rezultat i koji je dokazano koristan za utvrđivanje statusa EGFR mutacije, koristeći ili tumorsku DNK dobivenu iz uzorka tkiva ili cirkulirajuću slobodnu DNK (cfDNK) dobivenu iz uzorka krvi (plazme), u skladu s lokalnom medicinskom praksom.

Ako se provodi test plazmatske cfDNK i dobije negativan nalaz na aktivirajuće mutacije, kad god je moguće treba provesti i test na uzorku tumorskog tkiva zbog mogućeg lažno negativnog nalaza testa na plazmatskom uzorku.

##### Pušači

Pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti jer je ustanovljeno da je koncentracija erlotiniba u plazmi pušača značajno manja u usporedbi s koncentracijom u nepušača. Stupanj navedenog smanjenja je vjerojatno klinički značajan (vidjeti dijelove 4.2, 4.5, 5.1 i 5.2).

##### Intersticijska bolest pluća

Slučajevi nalik intersticijskoj bolesti pluća (IBP), uključujući i smrtni ishod, prijavljeni su manje često u bolesnika koji primaju erlotinib za liječenje raka pluća nemalih stanica (NSCLC), raka gušterače ili drugih uznapredovalih solidnih tumora. U pivotalnom ispitivanju BR.21 za rak pluća nemalih stanica, incidencija intersticijske bolesti pluća (0,8%) bila je jednaka u skupini koja je primala placebo i skupini koja je primala erlotinib. U meta-analizi randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja kod NSCLC-a (isključujući ispitivanja faze I i ispitivanja faze II s jednom skupinom jer nije bilo kontrolne skupine), incidencija događaja nalik IBP-u iznosila je 0,9% uz erlotinib, u usporedbi s 0,4% u bolesnika u kontrolnim skupinama. U ispitivanju provedenom u bolesnika s rakom gušterače, incidencija pojave simptoma nalik intersticijskoj bolesti pluća iznosila je 2,5% u grupi koja je primala erlotinib u kombinaciji s gemcitabinom, odnosno 0,4% u grupi liječenoj placebo u kombinaciji s gemcitabinom. U bolesnika za koje se sumnjalo da imaju simptome nalik intersticijskoj bolesti pluća prijavljeni su pneumonitis, radijacijski pneumonitis, hipersenzitivni pneumonitis, intersticijska upala pluća, intersticijska bolest pluća, obliterirajući bronhiolitis, plućna fibroza, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), alveolitis i plućni infiltrat. Simptomi su se počeli pojavljivati od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka liječenja erlotinibom. Učestali su bili i šumovi ili neki potpomažući faktori, poput istovremene ili prethodne kemoterapije, prethodne terapije zračenjem, otprije postojećeg oštećenja plućnog parenhima, metastatske bolesti plućna ili plućnih infekcija. Veća incidencija IBP -a (oko 5% sa stopom smrtnosti od 1,5%) uočena je među bolesnicima u ispitivanjima provedenima u Japanu.

U bolesnika koji razviju akutne nove i/ili progresivne neobjašnjene plućne simptome, poput zaduhe, kašlja ili vrućice, potrebno je obustaviti terapiju erlotinibom dok se ne učini dijagnostička obrada. Bolesnike koji su istovremeno liječeni erlotinibom i gemcitabinom treba pažljivo nadzirati zbog mogućnosti razvoja toksičnosti nalik intersticijskoj bolesti pluća. Ako se dijagnosticira IBP, potrebno je prekinuti terapiju erlotinibom i započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

##### Dijareja, dehidracija, neravnoteža elektrolita, zatajenje bubrega

Proljev (uključujući vrlo rijetko slučajeve sa smrtnim ishodom) se pojavio u otprilike 50% bolesnika koji su koristili erlotinib, a umjereni ili težak proljev bilo je potrebno liječiti npr. loperamidom. U nekim slučajevima potrebno je smanjiti dozu. U kliničkim ispitivanjima doze su smanjene postupno za po 50 mg. Nisu ispitani slučajevi smanjenja doze za po 25 mg. U slučaju teškog ili dugotrajnog proljeva, mučnine, anoreksije ili povraćanja uz dehidraciju, potrebno je obustaviti terapiju erlotinibom i poduzeti odgovarajuće mjere za liječenje dehidracije (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su rijetki slučajevi hipokalijemije i zatajenja bubrega (uključujući smrtno ishode). Do nekih je slučajeva došlo nakon teške dehidracije uslijed proljeva, povraćanja i/ili anoreksije, dok su neki uzroci nejasni zbog istovremenog primanja kemoterapije. U težim ili dugotrajnim slučajevima proljeva ili stanjima koja dovode do dehidracije, osobito u skupinama bolesnika s dodatnim

faktorima rizika (naročito istodobna primjena kemoterapije i drugih lijekova, simptomi ili bolesti ili druga predisponirajuća stanja, uključujući stariju dob) potrebno je prekinuti terapiju erlotinibom i poduzeti odgovarajuće mjere za intenzivnu intravensku rehidraciju bolesnika. Osim toga, u bolesnika za koje postoji rizik od dehidracije, potrebno je pratiti funkciju bubrega i elektrolite u serumu, uključujući kalij.

#### Hepatotoksičnost

Tijekom primjene erlotiniba, zabilježeni su ozbiljni slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekom (engl. *drug induced liver injury*, DILI), uključujući hepatitis, akutni hepatitis i zatajenje jetre (uključujući smrtnu slučajevu). Faktori rizika mogu uključivati postojeću bolest jetre ili pak istovremenu primjenu hepatotoksičnih lijekova. Tijekom liječenja erlotinibom preporučuju se periodične pretrage funkcije jetre. U bolesnika s postojećim oštećenjem jetrene funkcije ili opstrukcijom žučnih vodova potrebno je povećati učestalost praćenja funkcije jetre. U bolesnika koji prijave simptome koji bi mogli ukazivati na oštećenje jetre potrebno je odmah provesti kliničku procjenu i odrediti vrijednosti parametara jetrene funkcije. Liječenje erlotinibom mora se prekinuti ako su promjene funkcije jetre teške (vidjeti dio 4.8). Ne preporučuje se primjena erlotiniba u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre.

#### Gastrointestinalna perforacija

Bolesnici koji primaju erlotinib imaju povećani rizik razvoja gastrointestinalne perforacije, koja je zapažena kao manje česta (uključujući pojedine slučajeve sa smrtnim ishodom). Bolesnici koji istovremeno primaju antiangiogene lijekove, kortikosteroide, nesteroidne protuupalne lijekove, i/ili kemoterapiju baziranu na taksanima, ili oni koji u anamnezi imaju peptične ulceracije ili divertikuloznu bolest, imaju povećani rizik. Primjenu erlotiniba bi trebalo trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju (vidjeti dio 4.8).

#### Bulozne i ekfolijativne promjene na koži

Prijavljene su bulozne, ekfolijativne i vezikulozne promjene na koži, uključujući vrlo rijetke slučajeve koji upućuju na Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu, koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Liječenje erlotinibom mora se prekinuti ukoliko bolesnik razvije teške bulozne, ekfolijativne te vezikulozne promjene na koži. Bolesnike s buloznim ili ekfolijativnim promjenama na koži treba testirati na kožne infekcije i liječiti u skladu s lokalnim smjernicama.

#### Očni poremećaji

Bolesnike sa znakovima i simptomima koji ukazuju na keratitis, poput akutne ili pogoršanja postojeće: upale oka, suženja, osjetljivosti na svjetlost, zamućenoga vida, boli u oku i/ili crvenila oka, treba odmah uputiti specijalistu oftalmologu. Potvrđi li se dijagnoza ulceroznog keratitisa, liječenje erlotinibom treba privremeno ili trajno prekinuti. Dijagnosticira li se keratitis, treba pažljivo razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja. Erlotinib se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su ranije bolovali od keratitisa, ulceroznog keratitisa ili jako suhih očiju. Upotreba kontaktnih leća također je čimbenik rizika za nastanak keratitisa i ulceracije. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi perforacije rožnice ili ulceracije tijekom uzimanja erlotiniba (vidjeti dio 4.8).

#### Interakcije s drugim lijekovima

Jaki induktori CYP3A4 mogu smanjiti djelotvornost erlotiniba, a jaki inhibitori CYP3A4 mogu dovesti do povećane toksičnosti. Stoga je potrebno izbjegavati njihovu istovremenu primjenu s erlotinibom (vidjeti dio 4.5).

#### Ostali oblici interakcija

Karakteristika je erlotiniba smanjena topivost pri pH vrijednost iznad 5. Lijekovi koji mijenjaju pH vrijednost gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, poput inhibitora protonske pumpe, H<sub>2</sub> antagonista i antacida, mogu promijeniti topivost erlotiniba, a time i njegovu bioraspoloživost. Povećanje doze erlotiniba pri istovremenoj primjeni s takvim lijekovima vjerojatno neće nadoknaditi gubitak izloženosti lijeku. Treba izbjegavati kombinaciju erlotiniba i inhibitora protonske pumpe. Učinci istovremene primjene erlotiniba s H<sub>2</sub> antagonistima i antacidima nisu poznati, no vjerojatna je smanjena bioraspoloživost. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu tih kombinacija (vidjeti dio 4.5). Ako je primjena antacida nužna tijekom terapije erlotinibom, treba ih uzimati barem 4 sata prije odnosno 2 sata nakon dnevne doze erlotiniba.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

H A L M E D
08 - 03 - 2023
ODOBRENO

Tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

##### Erlotinib i ostali CYP supstrati

Erlotinib je jak inhibitor CYP1A1 i umjeren inhibitor CYP3A4 i CYP2C8 te jak inhibitor glukuronidacije UGT1A1 *in vitro*.

Fiziološka važnost jake inhibicije CYP1A1 nije poznata zbog vrlo ograničene ekspresije CYP1A1 u ljudskim tkivima.

Kada se erlotinib primjenjivao istovremeno s ciprofloksacinom, umjerenim CYP1A2 inhibitorom, raspoloživost erlotiniba (AUC) značajno se povećala za 39%, dok nije uočena statistički značajna promjena vrijednosti  $C_{max}$ . Slično tome, raspoloživost aktivnog metabolita se povećala za oko 60% (AUC) i 48% ( $C_{max}$ ). Klinička važnost tog povećanja nije utvrđena. Potreban je oprez ako se ciprofloksacin ili jaki CYP1A2 inhibitori (npr. fluvoksamin) kombiniraju s erlotinibom. Ako se primijete nuspojave vezane uz erlotinib, doza erlotiniba može se smanjiti.

Prethodno ili istovremeno uzimanje erlotiniba nije utjecalo na klirens prototipnih supstrata CYP3A4, midazolama i eritromicina, ali čini se da je smanjilo peroralnu bioraspoloživost midazolama za do 24%. U drugom kliničkom ispitivanju pokazalo se da erlotinib ne utječe na farmakokinetiku istovremeno primijenjenog CYP3A4/2C8 supstrata paklitaksela. Stoga nije vjerojatan značajan utjecaj na klirens ostalih CYP3A4 supstrata.

Inhibicija glukuronidacije može dovesti do interakcije s lijekovima koji su supstrati UGT1A1 i koji se uklanjaju isključivo tim putem. U bolesnika s niskim razinama ekspresije UGT1A1 ili genetičkim glukuronidacijskim bolestima (npr. Gilbertova bolest) može doći do povećane koncentracije bilirubina u serumu, pa je potreban oprez pri liječenju.

Erlotinib se metabolizira u jetri pomoću jetrenih citokroma, u ljudi prije svega CYP3A4 te nešto manje CYP1A2. Klirensu erlotiniba potencijalno pridonosi i metabolizam izvan jetre, CYP3A4 u crijevima, CYP1A1 u plućima i CYP1B1 u tumorskom tkivu. Potencijalne interakcije mogu se pojaviti s aktivnim supstancama koje metaboliziraju te enzime ili su pak njihovi inhibitori ili induktori. Jaki inhibitori CYP3A4 aktivnosti smanjuju metabolizam erlotiniba i povećavaju koncentraciju erlotiniba u plazmi.

U kliničkom ispitivanju pokazalo se da istovremena primjena erlotiniba s ketokonazolom (200 mg peroralno, dvaput dnevno, tijekom 5 dana), jakim CYP3A4 inhibitorom, dovodi do povećanja izlaganja erlotinibu (86% od AUC-a i 69% od  $C_{max}$ ). Stoga je potreban oprez prilikom kombiniranja erlotiniba s jakim CYP3A4 inhibitorom, npr. lijekom protiv gljivica (ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom), inhibitorima proteaze, eritromicinom ili klaritromicinom. Po potrebi se doza erlotiniba može smanjiti, osobito ako se primijeti toksičnost.

Jaki induktori CYP3A4 aktivnosti povećavaju metabolizam erlotiniba i znatno smanjuju koncentraciju erlotiniba u plazmi. U kliničkim ispitivanjima pokazalo se da istovremena primjena erlotiniba i rifampicina (600 mg peroralno, jednom dnevno, tijekom 7 dana), jakog CYP3A4 induktora, dovodi do 69%-tnog smanjenja medijana AUC-a erlotiniba. Istovremeno uzimanje rifampicina s jednom dozom erlotiniba od 450 mg rezultiralo je prosječnom raspoloživosti erlotiniba (AUC) od 57,5% raspoloživosti nakon jedne doze erlotiniba od 150 mg bez rifampicina. Stoga valja izbjegavati istovremeno uzimanje erlotiniba i CYP3A4 induktora. U bolesnika kojima je potrebno istovremeno liječenje erlotinibom i snažnim induktorom CYP3A4 poput rifampicina, valja razmisliti o povećanju doze na 300 mg pri čemu je potrebno paziti na sigurnosti bolesnika (uključujući bubrežnu i jetrenu funkciju te elektrolite u serumu). Ako se pokaže da bolesnik dobro podnosi tu kombinaciju u razdoblju duljem od 2 tjedna, može se razmisliti o daljnjem povećanju doze na 450 mg uz daljnje pažljivo praćenje sigurnosti bolesnika. Smanjena raspoloživost može se pojaviti kod primjene erlotiniba s ostalim induktorima, npr. fenitoinom, karbamazepinom, barbituratima ili gospinom travom.

(*Hypericum perforatum*). Pri kombiniranju ovih supstanci s erlotinibom potreban je oprez. Potrebno je uzeti u obzir alternativna liječenja bez jake CYP3A4 induksijske aktivnosti.

#### Erlotinib i kumarinski antikoagulansi

U bolesnika koji su primali erlotinibom prijavljene su interakcije s kumarinskim antikoagulansima uključujući varfarin, koje su dovele do porasta INR-a (engl. *International Normalized Ratio*) i krvarenja koja su u pojedinim slučajevima imala smrtni ishod. Bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse je potrebno redovito pratiti i kontrolirati bilo kakve promjene u protrombinskom vremenu ili INR-u.

#### Erlotinib i statini

Kombinacija erlotiniba i statina može povećati rizik od razvoja statinima uzrokovane miopatije, uključujući rabdomiolizu, što je rijetko opaženo.

#### Erlotinib i pušači

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u pušača i nepušača ukazuju na to da pušenje značajno smanjuje  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  i koncentracije u plazmi mjereno 24 sata nakon primjene erlotiniba (2,8 puta, 1,5 puta odnosno 9 puta). Stoga bolesnicima koji puše treba savjetovati da prestanu pušiti što je ranije moguće prije početka terapije erlotinibom jer u protivnom može doći do smanjenja koncentracije erlotiniba u plazmi. Prema podacima iz ispitivanja CURRENTS, nije bilo dokaza da je korist liječenja u aktivnih pušača veća kod primjene više doze erlotiniba (300 mg) nego kod primjene preporučene doze od 150 mg. Podaci o sigurnosti za doze od 300 mg i 150 mg bili su usporedivi; međutim, u bolesnika koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brožano povećanje incidencije osipa, intersticijske bolesti pluća i proljeva (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

#### Erlotinib i inhibitori P-glikoproteina

Erlotinib je supstrat P-glikoproteina (Pgp), prijenosnika aktivnih tvari. Istovremena primjena Pgp inhibitora, npr. ciklosporina i verapamila, može dovesti do promjene raspodjele i/ili uklanjanja erlotiniba. Posljedice takve interakcije za npr. toksična oštećenja SŽS još uvijek nisu utvrđene. U takvim slučajevima potreban je oprez.

#### Erlotinib i lijekovi koji mijenjaju pH vrijednost

Karakteristika je erlotiniba smanjena topivost pri pH vrijednost iznad 5. Lijekovi koji mijenjaju pH vrijednost u gornjem dijelu probavnog trakta mogu promijeniti topivost erlotiniba pa tako i njegovu bioraspoloživost. Istovremenom primjenom erlotiniba i omeprazola, inhibitora protonske pumpe, došlo je do smanjenja raspoloživosti erlotiniba [AUC] za 46% i vršne koncentracije [ $C_{max}$ ] za 61%. Nije bilo promjena vrijednosti  $T_{max}$  ni poluvijeka. Istovremena primjena erlotiniba s 300 mg ranitidina, antagonista H<sub>2</sub> receptora, smanjuje izloženost erlotinibu [AUC] za 33% i vršne koncentracije [ $C_{max}$ ] za 54%. Povećavanje doze erlotiniba pri istovremenoj primjeni s takvim lijekovima vjerojatno neće nadoknaditi gubitak izloženosti lijeku. Međutim, kada se erlotinib primjenjuje načinom naizmjenično 2 sata prije ili 10 sati nakon primjene ranitidina dva puta dnevno, izloženost erlotiniba se smanjuje samo za [AUC] 15% i vršne koncentracije [ $C_{max}$ ] za 17%. Nije ispitan učinak antacida na apsorpciju erlotiniba, ali može doći do poremećaja apsorpcije, što dovodi do nižih razina lijeka u plazmi. Treba izbjegavati kombinaciju erlotiniba i inhibitora protonske pumpe. Ako je primjena antacida nužna tijekom terapije erlotinibom, treba ih uzimati barem 4 sata prije odnosno 2 sata nakon dnevne doze erlotiniba. Ako je potrebno uzimati ranitidin treba ga uzimati načinom naizmjenično npr. erlotinib se mora uzimati najmanje 2 sata prije ili 10 sati nakon primjene ranitidina.

#### Erlotinib i gemcitabin

U ispitivanju faze Ib nisu ustanovljeni značajni učinci gemcitabina na farmakokinetiku erlotiniba ni erlotiniba na farmakokinetiku gemcitabina.

#### Erlotinib i karboplatin/paklitaksel

Erlotinib povećava koncentraciju platine. U kliničkom je ispitivanju istovremeno uzimanje erlotiniba uz karboplatin i paklitaksel prouzročilo povećanje ukupnog  $AUC_{0-48}$  platine od 10,6%. Iako je statistički značajna, ta se razlika ne smatra klinički bitnom. U kliničkoj praksi mogu postojati drugi pridruženi čimbenici koji uzrokuju povećanu izloženost karboplatinu, poput narušene funkcije bubrega. Nisu uočeni značajni učinci karboplatina ili paklitaksela na farmakokinetiku erlotiniba.

#### Erlotinib i kapecitabin

H A L M E D
08 - 03 - 2023
ODOBRENO

Kapecitabin može povećati koncentracije erlotiniba. Kada je erlotinib davan u kombinaciji s kapecitabinom, došlo je do statistički značajnog povećanja AUCa erlotiniba i granično značajnog povećanja vrijednosti  $C_{max}$  u usporedbi s vrijednostima uočenima u drugom ispitivanju u kojem je erlotinib davan sam. Nije bilo značajnih učinaka erlotiniba na farmakokinetiku kapecitabina.

#### Erlotinib i inhibitori proteasoma

Zbog njihovog mehanizma djelovanja može se očekivati utjecaj inhibitora proteasoma, uključujući bortezomib, na učinak EGFR inhibitora, uključujući erlotinib. Taj utjecaj podupiru ograničeni klinički podaci i pretklinička ispitivanja koji ukazuju na razgradnju EGFR djelovanjem proteasoma.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni erlotiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala znakove teratogenosti ili abnormalnosti pri porodu. Međutim, štetan učinak na trudnoću ne može biti isključen obzirom da su ispitivanja na štakorima i zečevima pokazala povećanu embrio/fetalnu smrtnost. (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

#### Žene u reproduktivnoj dobi

Ženama u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću za vrijeme primjene erlotiniba. Za vrijeme liječenja trebalo bi koristiti odgovarajuću kontracepciju, kao i najmanje 2 tjedna nakon završetka terapije. Liječenje trudnica treba nastaviti samo ako je potencijalna korist za majku veća od rizika za plod.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se erlotinib u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja koja bi ocijenila utjecaj erlotiniba na proizvodnju mlijeka ili njegovu prisutnost u majčinu mlijeku. Budući da potencijalna opasnost za dojenče nije poznata, majke je potrebno savjetovati da ne doje za vrijeme primjene erlotiniba i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala znakove smanjenja plodnosti. Međutim, štetan učinak na plodnost ne može biti isključen obzirom da su ispitivanja na životinjama pokazala učinak na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima, ali se erlotinib ne povezuje sa smanjenjem mentalnih sposobnosti.

### **4.8 Nuspojave**

Ocjena sigurnosti erlotiniba temelji se na podacima prikupljenima u više od 1500 bolesnika liječenih najmanje jednom dozom erlotiniba od 150 mg u monoterapiji te više od 300 bolesnika koji su primali erlotinib u dozi od 100 ili 150 mg u kombinaciji s gemcitabinom.

Incidencija nuspojava lijeka prijavljenih u kliničkim ispitivanjima kod primjene erlotiniba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom sažeto je prikazana u Tablici 1 prema stupnju toksičnosti sukladno Zajedničkim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC). Navedene su nuspojave koje su prijavljene u najmanje 10% bolesnika (u skupini liječenoj erlotinibom) i koje su se javljale češće ( $\geq 3\%$ ) u bolesnika liječenih erlotinibom nego u usporednoj skupini. Ostale nuspojave, uključujući one iz drugih ispitivanja, sažeto su prikazane u Tablici 2.

Nuspojave lijeka iz kliničkih ispitivanja (Tablica 1) i druge nuspojave (Tablica 2) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Pripadajuće kategorije učestalosti za svaku nuspojavu temelje se na sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Rak pluća nemalih stanica (primjena erlotiniba kao monoterapije)

### Prva linija liječenja bolesnika s mutacijama EGFR-a

U ispitivanju ML20650 - otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze III provedenom u 154 bolesnika, sigurnost erlotiniba u prvoj liniji liječenja bolesnika s NSCLC-om i aktivirajućim mutacijama EGFR-a ocijenjena je u 75 bolesnika; nisu uočeni novi sigurnosni signali u tih bolesnika.

Najčešće nuspojave lijeka primijećene u bolesnika liječenih erlotinibom u ispitivanju ML20650 bile su osip i proljev (bilo kojeg stupnja u 80% odnosno 57% bolesnika), koji su većinom bili stupnja težine 1/2 i mogli su se zbrinuti bez medicinske intervencije. Osip i proljev stupnja 3 javili su se u 9% odnosno 4% bolesnika. Nije zabilježen osip ni proljev stupnja 4. I osip i proljev doveli su do prekida liječenja erlotinibom u 1% bolesnika. Prilagodbe doze (privremeni prekid primjene ili smanjenje doze) zbog osipa i proljeva bile su potrebne u 11% odnosno 7% bolesnika.

### Terapija održavanja

U druga dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja faze III – BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO) – erlotinib se primjenjivala kao terapija održavanja nakon prve linije kemoterapije. Ta su ispitivanja provedena u ukupno 1532 bolesnika s uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim NSCLC-om nakon prve linije standardne kemoterapije utemeljene na platini; nisu uočeni novi sigurnosni signali.

Najčešće nuspojave primijećene u bolesnika liječenih erlotinibom u ispitivanjima BO18192 i BO25460 bile su osip (BO18192 - bilo kojeg stupnja: 49,2%; stupnja 3: 6,0%; BO25460 - bilo kojeg stupnja: 39,4%; stupnja 3: 5,0%) i proljev (BO18192 - bilo kojeg stupnja: 20,3%; stupnja 3: 1,8%; BO25460 - bilo kojeg stupnja: 24,2%, stupnja 3: 2,5%). Ni u jednom od ta dva ispitivanja nisu primijećeni osip ni proljev stupnja 4. Osip i proljev doveli su do prekida liječenja erlotinibom u 1% odnosno < 1% bolesnika u ispitivanju BO18192, dok u ispitivanju BO25460 nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog osipa ili proljeva. Prilagodbe doze (privremeni prekid primjene ili smanjenje doze) zbog osipa i proljeva bile su potrebne u 8,3% odnosno 3% bolesnika u ispitivanju BO18192 te u 5,6% odnosno 2,8% bolesnika u ispitivanju BO25460.

### Druga i daljnje linije liječenja

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (BR.21; erlotinib primjenjena kao druga linija terapije), najčešće prijavljivane nuspojave su bile osip (75%) i proljev (54%). Većina bolesnika imala je nuspojave stupnja 1/2 te ih je moguće otkloniti i bez upotrebe lijekova. Osip i proljev stupnja 3/4 opaženi su u 9% odnosno 6% slučajeva u bolesnika koji uzimaju erlotinib, a oba su dovela do prekida liječenja u 1% bolesnika. Smanjenje doze zbog osipa i proljeva bilo je potrebno u 6% odnosno 1% bolesnika. U ispitivanju BR.21 pokazalo se da je medijan vremena do pojave osipa bilo 8 dana, a medijan vremena do pojave proljeva 12 dana.

Općenito, osip se manifestira kao blagi do umjereni eritematozni i papulopustulozni osip, koji se može pojaviti ili pogoršati na područjima izloženim suncu. Za bolesnike koji su izloženi suncu poželjna je zaštitna odjeća, i/ili upotreba sredstva za zaštitu od sunca (npr. koje sadrže minerale).

### Rak gušterače (primjena erlotiniba u kombinaciji s gemcitabinom)

Najčešće nuspojave u pivotalnom ispitivanju PA.3 u bolesnika s rakom gušterače koji su primali erlotinib 100 mg u kombinaciji s gemcitabinom bile su umor, osip i proljev. U skupini koja je primala erlotinib i gemcitabin osip i proljev stupnja 3/4 prijavljeni su svaki u 5% bolesnika. Medijan vremena do pojave osipa i proljeva iznosio je 10 odnosno 15 dana. U bolesnika koji su primali erlotinib u kombinaciji s gemcitabinom, doza se morala smanjiti u 2% bolesnika zbog osipa i 2% zbog proljeva, koji su doveli do prekida ispitivanja u do 1% bolesnika.

Tablica 1: Nuspojave koje su se javile u  $\geq 10\%$  bolesnika u ispitivanjima BR.21 (liječenih erlotinibom) i PA.3 (liječenih erlotinibom i gemcitabinom) te nuspojave koje su se javljale češće ( $\geq 3\%$ ) nego uz placebo u ispitivanjima BR.21 (liječenje erlotinibom) i PA.3 (liječenje erlotinibom i gemcitabinom)



NCI-CTC stupanj	Erlotinib (BR.21) N = 485			Erlotinib (PA.3) N = 259			Kategorija najveće učestalosti
	Bilo koji stupanj	3	4	Bilo koji stupanj	3	4	
MedDRA preporučeni izraz	%	%	%	%	%	%	
<i>Infekcije i infestacije</i> Infekcija *	24	4	0	31	3	< 1	vrlo često
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> Anoreksija Smanjenje tjelesne težine	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	vrlo često vrlo često
<i>Poremećaji oka</i> Keratokonjunktivitis sicca Konjunktivitis	12 12	0 < 1	0 0	- -	- -	- -	vrlo često vrlo često
<i>Psihijatrijski poremećaji</i> Depresija	-	-	-	19	2	0	vrlo često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Neuropatija Glavobolja	- -	- -	- -	13 15	1 < 1	< 1 0	vrlo često vrlo često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsnog koša i sredoprjsja</i> Dispneja Kašalj	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	vrlo često vrlo često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Proljev** Mučnina Povraćanje Stomatitis Bol u abdomenu Dispepsija Flatulencija	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	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Osip*** Svrbež Suha koža Alopecija	75 13 12 -	8 < 1 0 -	< 1 0 0 -	69 - - 14	5 - - 0	0 - - 0	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> Umor Pireksija Tresavica	52 - -	14 - -	4 - -	73 36 12	14 3 0	2 0 0	vrlo često vrlo često vrlo često

\* Teške infekcije, s neutropenijom ili bez nje, obuhvaćale su upalu pluća, sepsu i celulitis.

\*\* Može prouzročiti dehidraciju, hipokalijemiju i zatajenje bubrega.

\*\*\* Osipi su obuhvaćali akneiformni dermatitis.

- Označava postotak ispod praga

Tablica 2: Sažeti prikaz nuspojava lijeka prema kategoriji učestalosti:

Tjelesni sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)	Nepoznato <sup>8</sup>
Poremećaji oka		- keratitis - konjunktivitis <sup>1</sup>	- promjene na trepavicama <sup>2</sup>		- ulceracije rožnice - perforacije rožnice - uveitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		- epistaksa	- intersticijska bolest pluća (IBP) <sup>3</sup>			
Poremećaji probavnog sustava	- proljev <sup>7</sup>	- gastro-intestinalno krvarenje <sup>4,7</sup>	- gastro-intestinalne perforacije <sup>7</sup>	- intestinalna pneumatoza		
Poremećaji jetre i žuči	-abnormalnosti nalaza testova funkcije jetre <sup>5</sup>			- zatajenje jetre <sup>6</sup> - hepatitis		-akutni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	- osip	- alopecija - suha koža <sup>1</sup> - paronihija - folikulitis - akne/ akneiformni dermatitis - kožne fisure	- hirutizam - promjene na obrvama - lomljivi i labavi nokti - blaga reakcija kože poput hiperpigmentacije	- sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze	- Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza <sup>7</sup>	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		- renalna insuficijencija <sup>1</sup>	- nefritis <sup>1</sup> - proteinurija <sup>1</sup>			

<sup>1</sup>U kliničkom ispitivanju PA.3

<sup>2</sup>Uključujući rast trepavica prema oku, pojačan rast i zadebljanje trepavica.

<sup>3</sup>Uključujući smrtno slučajev, u bolesnika koji su primali erlotinib zbog liječenja raka pluća nemalih stanica ili drugih uznapredovalih solidnih tumora (vidjeti dio 4.4). Veća incidencija je uočena među bolesnicima u Japanu (vidjeti dio 4.4).

<sup>4</sup>u kliničkim ispitivanjima neki slučajevi povezani su s istovremenom primjenom varfarina, a neki s istovremenom primjenom NSAIL-a (vidjeti dio 4.5).

<sup>5</sup>Uključujući povišenje alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST], bilirubina. Ona su bila vrlo česta u kliničkom ispitivanju PA.3 i česta u ispitivanju BR.21. Uglavnom su bile blagog ili umjerenog intenziteta, prolazne ili povezane s metastazama u jetri.

<sup>6</sup>Uključujući smrtno slučajev. Faktori rizika mogu uključivati postojeću bolest jetre ili istovremenu primjenu hepatotoksičnih lijekova (vidjeti dio 4.4).

<sup>7</sup>Uključujući smrtno slučajev (vidjeti dio 4.4).

<sup>8</sup>Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

H A L M E D  
08 - 03 - 2023  
O D O B R E N O

Pojedinačna peroralna doza erlotiniba do 1000 mg erlotiniba u zdravih osoba i do 1600 mg u bolesnika s rakom dobro se podnosi. Zdrave osobe loše su podnijele ponovljenu dvostruku dnevnu dozu od 200 mg, i to nakon samo nekoliko dana doziranja. Na temelju podataka iz tih ispitivanja, uzimanjem doza većih od preporučenih može doći do teških nuspojava, poput proljeva, osipa i moguće povećane aktivnosti jetrenih aminotransferaza.

#### Zbrinjavanje

Ako se posumnja na predoziranje, potrebno je obustaviti primjenu erlotiniba i započeti odgovarajuće liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi; inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01EB02

#### Mehanizam djelovanja

Erlotinib je inhibitor tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta/humanog receptora za epidermalni faktor rasta tipa 1 (EGFR poznat i kao HER1). Erlotinib snažno inhibira unutarstaničnu fosforilaciju EGFR-a. EGFR je izražen na površini normalnih stanica i stanica raka. U nekliničkim modelima inhibicija EGFR fosfotirozina dovodi do zastoja u rastu stanica i/ili smrti stanica.

EGFR mutacije mogu dovesti do konstitutivne aktivacije antiapoptotskih i proliferativnih signalnih putova. Snažno blokirajuće djelovanje erlotiniba na EGFR-om posredovanu signalizaciju u tumorima pozitivnim na EGFR mutaciju pripisuje se snažnom vezanju erlotiniba na mjesto vezanja ATP-a u mutiranoj domeni EGFR kinaze. Budući da je blokirana nizvodna signalizacija, zaustavlja se proliferacija stanica i inducira smrt stanice intrinzičkim apoptotskim putem. Na mišjim modelima s pojačanom ekspresijom ovih aktivirajućih mutacija EGFR, zamijećena je regresija tumora.

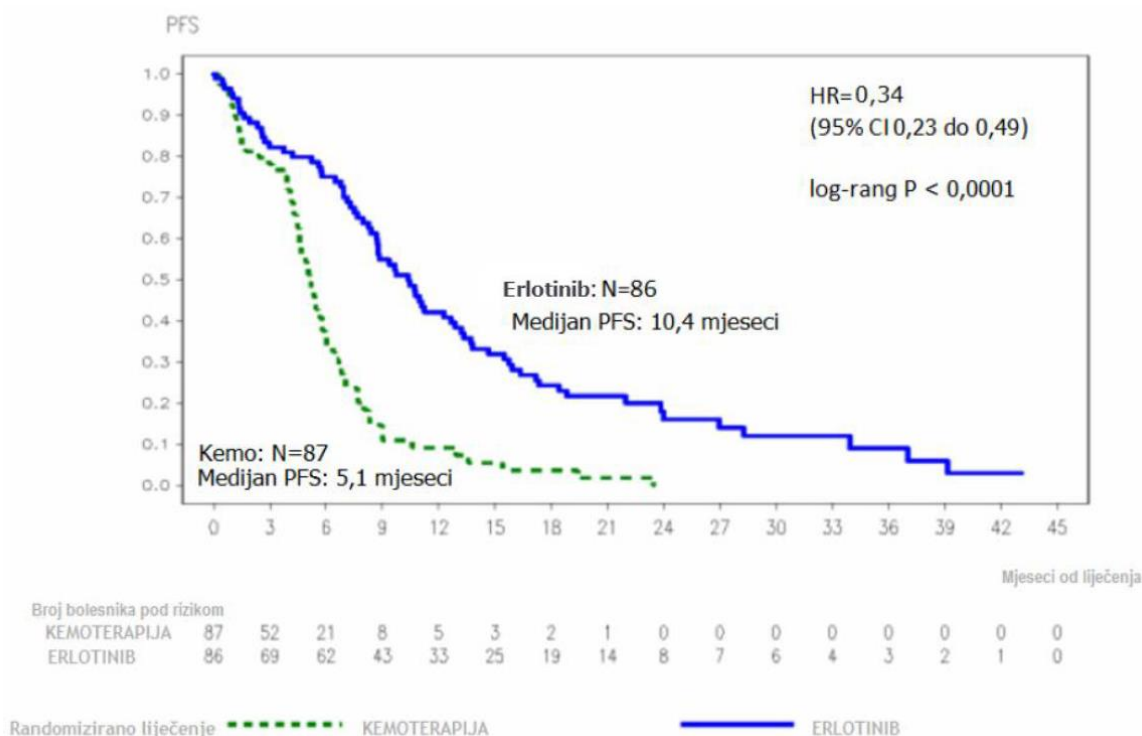
#### Klinička djelotvornost

#### Prva linija liječenja raka pluća nemalih stanica (NSCLC-a) u bolesnika s aktivirajućim mutacijama EGFR (erlotinib primijenjen kao monoterapija)

Djelotvornost erlotiniba u prvoj liniji liječenja bolesnika s EGFR aktivirajućim mutacijama u NSCLC-u potvrđena je u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III (ML20650, EURTAC). Ovo je ispitivanje provedeno u bijelaca s metastatskim ili lokalno uznapredovalim NSCLC-om (stadija IIIB i IV) koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom ili bilo kakvim sistemskim antitumorskim liječenjem za svoju uznapredovalu bolest, a koji su imali mutacije u domeni tirozin kinaze EGFR-a (delecija eksona 19 ili mutacija na eksonu 21). Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 da primaju ili erlotinib u dozi od 150 mg na dan, ili 4 ciklusa dvostruke kemoterapije na bazi platine.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača. Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 3.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u ispitivanju ML20650 (EURTAC) (zaključni datum prikupljanja podataka travanj 2012.)



Tablica 3: Rezultati djelotvornosti erlotiniba naspram kemoterapiji u ispitivanju ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Kemoterapija	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost
Unaprijed planirana međuanaliza (sa 35% podataka za OS) (n=153) Podaci do: kolovoz 2010.		n=77	n=76		
	Primarna mjera ishoda: Preživljenje bez progresije bolesti (PFS, medijan u mjesecima)* Prema procjeni ispitivača **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Nezavisna procjena **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Najbolja ukupna stopa odgovora (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Ukupno preživljenje (OS) (mjeseci)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Eksplorativna analiza (sa 40% podataka za OS) (n=173) Podaci do: siječanj 2011		n=86	n=87		
	PFS (medijan u mjesecima), Prema procjeni ispitivača	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Najbolja ukupna stopa odgovora (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mjeseci)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702

Dopunjena analiza (sa 62% podataka za OS)  (n=173)  Podaci do: travanj 2012.		n=86	n=87		
	PFS (medijan u mjesecima)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mjeseci)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=potpun odgovor; PR=djelomičan odgovor

\* Zamijećeno je 58%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti

\*\* Ukupna stopa suglasnosti u ocjeni između ispitivača i nezavisnoga povjerenstva bila je 70%

\*\*\* Visok postotak bolesnika (82%) iz skupine na kemoterapiji prešao je u nastavku liječenja na inhibitor EGFR tirozin kinaze i svi su oni, izuzev 2 bolesnika, liječenje nastavili erlotinibom

### Terapija održavanja u raku pluća nemalih stanica nakon prve linije kemoterapije (erlotinib primijenjen kao monoterapija)

Djelotvornost i sigurnost erlotiniba u terapiji održavanja nakon prve linije kemoterapije raka pluća nemalih stanica ispitivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (BO18192, SATURN). To je ispitivanje provedeno na 889 bolesnika s lokalno uznapredovanim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica kod kojih, nakon 4 ciklusa kombinacijske kemoterapije na bazi platine, nije došlo do progresije bolesti. Randomizacijom u omjeru 1:1 bolesnici su primali erlotinibod 150 mg ili placebo, peroralno, jednom dnevno do progresije bolesti. Primarna mjera ishoda ispitivanja uključivala je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u svih bolesnika. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su dobro uravnotežene u obje terapijske skupine. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s ECOG statusom > 1, značajnim jetrenim ili bubrežnim bolestima.

U ovom je ispitivanju ukupna populacija ostvarila korist s obzirom na PFS kao primarnu mjeru ishoda (HR = 0,71, p < 0,0001) i OS kao sekundarnu mjeru ishoda (HR = 0,81, p = 0,0088). Međutim, najveća je korist opažena u unaprijed definiranoj eksploracijskoj analizi provedenoj u bolesnika s aktivirajućim mutacijama EGFR-a (n = 49), koja je pokazala znatnu korist u smislu PFS-a (HR = 0,10, 95% CI: 0,04 – 0,25; p < 0,0001) i omjera hazarda (HR) za ukupno preživljenje od 0,83 (95% CI: 0,34 – 2,02). Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika iz podskupine pozitivne na mutaciju EGFR-a koji su primali placebo primilo je i drugu ili daljnju liniju liječenja inhibitorima tirozin kinaze EGFR-a.

Ispitivanje BO25460 (IUNO) provedeno je u 643 bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om čiji tumor nije imao aktivirajuću mutaciju EGFR-a (deleciju eksona 19 ili mutaciju L858R na eksonu 21) i koji nisu doživjeli progresiju bolesti nakon četiri ciklusa kemoterapije na bazi platine.

Cilj ispitivanja bio je usporediti ukupno preživljenje (OS) uz erlotinib primijenjen u prvoj liniji terapije održavanja u odnosu na OS kod primjene erlotiniba u trenutku progresije bolesti. Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda. OS uz primjenu erlotiniba kao prve linije terapije održavanja u bolesnika čiji tumor nije imao aktivirajuću mutaciju EGFR-a nije bio superioran u odnosu na OS ostvaren kada se erlotinib primjenjivao kao druga linija liječenja (HR = 1,02; 95% CI: 0,85 – 1,22; p = 0,82). Sekundarna mjera ishoda (PFS) nije pokazala razliku između erlotiniba i placeba u terapiji održavanja (HR = 0,94; 95% CI: 0,80 – 1,11; p = 0,48).

Temeljem podataka iz ispitivanja BO25460 (IUNO), ne preporučuje se primjena erlotiniba za prvu liniju terapije održavanja u bolesnika bez aktivirajuće mutacije EGFR-a.

### Liječenje raka pluća nemalih stanica nakon neuspjeha primjene barem jednog kemoterapijskog protokola (erlotinib primijenjen kao monoterapija)

Djelotvornost i sigurnost primjene erlotiniba u drugoj i trećoj liniji liječenja pokazana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (BR.21), provedenom u 731 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica nakon neuspjeha primjene barem jednog kemoterapijskog protokola. Slučajnim odabirom u omjeru 2:1 bolesnici su primali erlotinib od 150 mg ili placebo peroralno jednom dnevno. Mjere ishoda ispitivanja uključivale su ukupno preživljenje, preživljenje bez pogoršanja bolesti (PFS), stopu

**H A L M E D**  
08 - 03 - 2023  
**ODOBRENO**

odgovora, trajanje odgovora, vrijeme do pogoršanja simptoma vezanih uz rak pluća (kašalj, zaduha i bol) te sigurnost liječenja. Primarni je ishod bio preživljenje.

Demografske karakteristike bile su dobro uravnotežene između dvije skupine. Približno dvije trećine bolesnika činili su muškarci, otprilike jedna trećina imala je početni ECOG funkcionalni status 2 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), a 9% bolesnika imalo je početni ECOG status 3. 93% odnosno 92% svih bolesnika u skupini koja je primala erlotinib odnosno skupini koja je primala placebo, već je bilo primilo terapijski protokol s platinom, a 36% odnosno 37% svih bolesnika prethodno je bilo liječeno taksanima.

Prilagođeni omjer rizika (HR) smrti u erlotinib skupini u odnosu na placebo skupinu bio je 0,73 (95% CI, 0,60 - 0,87) ( $p = 0,001$ ). Postotak bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci bio je 31,2% u skupini koja je primala erlotinibi 21,5% u placebo skupini. Medijan ukupnog preživljenja u skupini koja je primala erlotinib bilo je 6,7 mjeseci (95% CI, 5,5 - 7,8 mjeseci), u usporedbi s 4,7 mjeseci u placebo skupini (95% CI, 4,1 - 6,3 mjeseca).

Učinak na ukupno preživljenje istražen je u različitim podskupinama bolesnika. Učinak erlotiniba na ukupno preživljenje bilo je slično u bolesnika sa početnim ECOG statusom 2-3 (HR = 0,77; 95% CI 0,6-1,0) ili 0 - 1 (HR = 0,73; 95% CI 0,6-0,9), muških (HR = 0,76; 95% CI 0,6-0,9) ili ženskih bolesnika (HR = 0,80; 95% CI 0,6-1,1), bolesnika mlađih od 65 godina (HR = 0,75; 95% CI 0,6-0,9) ili starijih bolesnika (HR = 0,79; 95% CI 0,6-1,0), bolesnika koji su već bili primili jedan terapijski protokol (HR = 0,76; 95% CI 0,6-1,0) ili više terapijskih protokola (HR = 0,75; 95% CI 0,6-1,0), bijelaca (HR = 0,79; 95% CI 0,6-1,0) ili Azijata (HR = 0,61; 95% CI 0,4-1,0), bolesnika s adenokarcinomom (HR = 0,71; 95% CI 0,6-0,9) ili karcinomom skvamoznih stanica (HR = 0,67;

95% CI 0,5-0,9), ali ne i u bolesnika s drugim histološkim tipom (HR 1,04; 95% CI 0,7-1,5), onih u bolesti stadija IV. Pri postavljanju dijagnoze (HR = 0,92; 95% CI 0,7-1,2) ili stadijem bolesti < IV pri dijagnozi (HR = 0,65; 95% CI 0,5-0,8). Bolesnici koji nikada nisu pušili imali su veću korist od erlotiniba (preživljenje HR = 0,42; 95% CI 0,28-0,64) u usporedbi s onima koji puše ili su pušili (HR = 0,87; 95% CI 0,71-1,05).

U 45% bolesnika s poznatim statusom ekspresije EGFR, omjer rizika bio je 0,68 (95% CI 0,49-0,94) za bolesnike s EGFR pozitivnim tumorima i 0,93 (95% CI 0,63-1,36) za bolesnike s EGFR negativnim tumorima (definirano na temelju imunohistokemije pomoću EGFR pharmDx i definirano EGFR-negativno kao manje od 10% bojanja stanica tumora). U preostalim 55% bolesnika s nepoznatim EGFR statusom ekspresije, omjer rizika bio je 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Medijan PFS bilo je 9,7 tjedana u skupini koja je primala erlotinib (95% CI, 8,4 - 12,4 tjedana) u usporedbi s 8,0 tjedana u skupini koja je primala placebo (95% CI, 7,9 - 8,1 tjedan).

Objektivna stopa odgovora prema RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) u skupini koja je primala erlotinib bila je 8,9% (95% CI, 6,4 - 12,0).

U prvih 330 bolesnika procjenu stope odgovora provelo je neovisno centralno povjerenstvo (stopa odgovora od 6,2%), dok je u preostalim 401 bolesnika stopu odgovora ocijenio ispitivač (stopa odgovora od 11,2%).

Medijan trajanja odgovora iznosio je 34,3 tjedna, krećući se u rasponu od 9,7 do 57,6+ tjedana. Udio bolesnika u kojih je došlo do potpunog odgovora, djelomičnog odgovora ili stabilizacije bolesti u skupinama koje su primale erlotinib iznosio je 44,0%, a u skupinama koje su primale placebo 27,5% ( $p = 0,004$ ).

Prednost u preživljenju s erlotinibom primijećena je također i u bolesnika koji nisu imali objektivni odgovor tumora (prema RECIST). To je potvrđeno omjerom rizika smrti od 0,82 (95% CI, 0,68 - 0,99) među bolesnicima čiji je najbolji odgovor bio stabilna bolest ili progresivna bolest.

Primjena erlotiniba rezultirala je poboljšanjem simptoma značajno produljujući vrijeme do pogoršanja kašlja, zaduhe i boli, u odnosu na placebo.

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju faze III (MO22162, CURRENTS), u kojem su se uspoređivale dvije doze erlotiniba (300 mg naspram 150 mg) u bolesnika pušača (srednja vrijednost 38 kutija-godina) s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om u drugoj liniji liječenja

nakon neuspješne kemoterapije, doza erlotiniba od 300 mg nije ostvarila dodatne korisne učinke na PFS u odnosu na preporučenu dozu (7,00 naspram 6,86 tjedana).

Sve sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su u skladu s primarnom mjerom ishoda te nije opažena razlika za OS između bolesnika liječenih erlotinibom u dozi od 300 mg na dan i onih koji su primali dozu od 150 mg na dan (HR: 1,03; 95% CI: 0,80 - 1,32). Podaci o sigurnosti za doze od 300 mg i 150 mg bili su usporedivi; međutim, u bolesnika koji su primali višu dozu erlotiniba zabilježeno je brojčano povećanje incidencije osipa, intersticijske bolesti pluća i proljeva. Prema podacima iz ispitivanja CURRENTS, nije bilo dokaza da je korist liječenja u aktivnih pušača veća kod primjene više doze erlotiniba (300 mg) nego kod primjene preporučene doze od 150 mg.

Bolesnici u ovom ispitivanju nisu odabirani na temelju statusa mutacije EGFR-a. Vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2.

### Rak gušterače (primjena erlotiniba u kombinaciji s gemcitabinom u ispitivanju PA.3)

Djelotvornost i sigurnost primjene erlotiniba u kombinaciji s gemcitabinom u prvoj liniji liječenja ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s lokalno uznapredovalim, neoperabilnim ili metastatskim rakom gušterače. Bolesnici su randomizirani da primaju erlotinib ili placebo jedanput dnevno kontinuiranim rasporedom, zajedno s i.v. gemcitabinom (1000 mg/m<sup>2</sup>, ciklus 1 – dani 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 tijekom osmotjednog ciklusa, ciklus 2 i sljedeći ciklusi – dani 1, 8 i 15 tijekom četverotjednog ciklusa [podatke o odobrenoj dozi i rasporedu za rak gušterače potražite u sažetku opisa svojstava za gemcitabin]). Erlotinibili placebo uzimani su peroralno, jedanput dnevno, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje (OS).

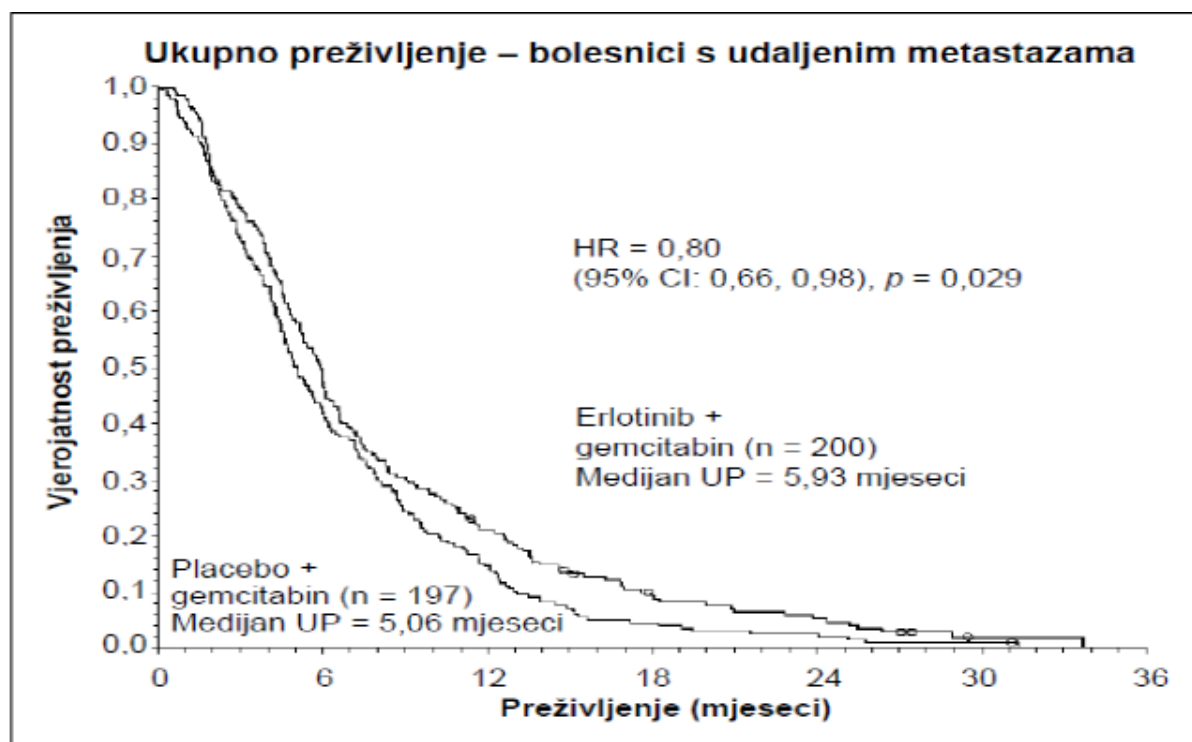
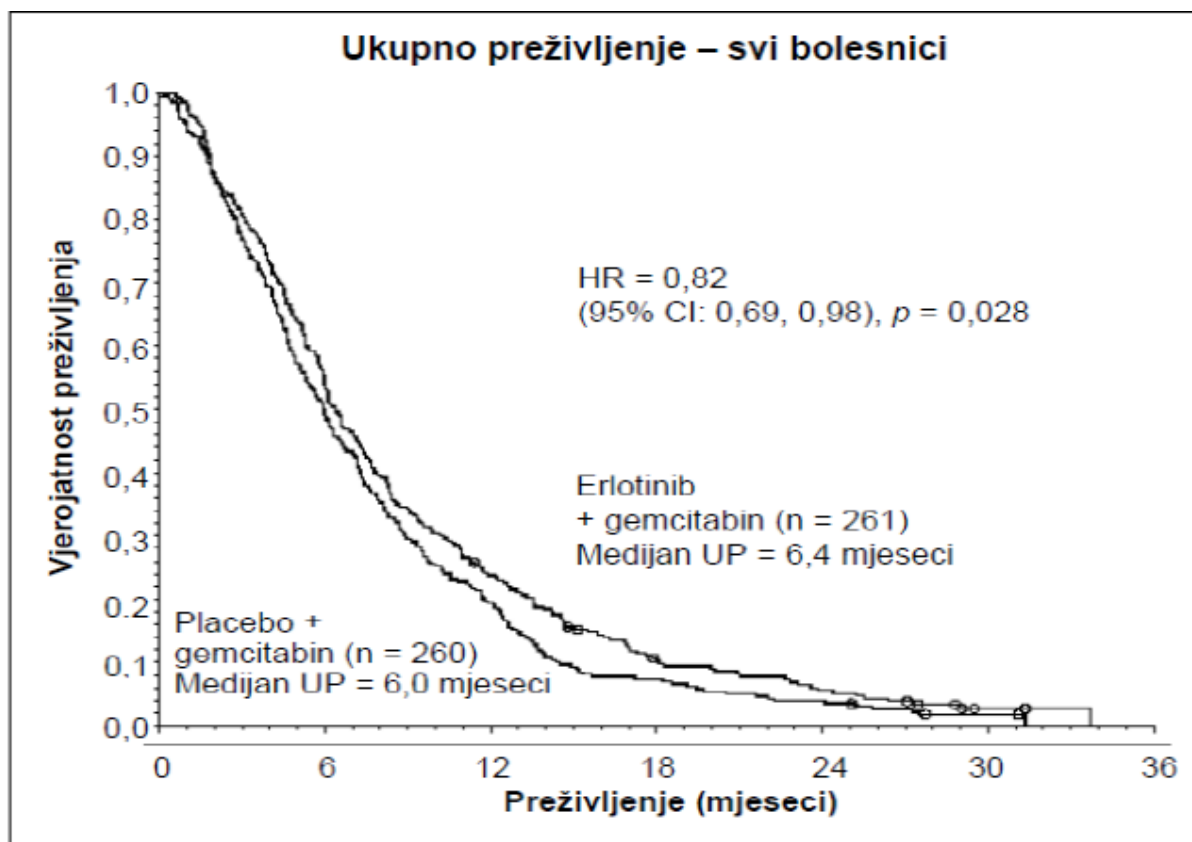
Demografske karakteristike i karakteristike bolesti kod bolesnika na početku ispitivanja bile su slične u obje liječene skupine, u skupini koja je primala erlotinib 100 mg i gemcitabin ili u skupini koja je primala placebo i gemcitabin, izuzev neznatno većeg udjela žena u erlotinib/gemcitabin skupini naspram placebo/gemcitabin skupine:

Na početku ispitivanja	Erlotinib	Placebo
Žene	51%	44%
Početni ECOG funkcionalni status (PS) = 0	31%	32%
Početni ECOG funkcionalni status (PS) = 1	51%	51%
Početni ECOG funkcionalni status (PS) = 2	17%	17%
Metastatska bolest na početku ispitivanja	77%	76%

Preživljenje je procijenjeno na populaciji predviđenoj za liječenje (intent-to-treat) na temelju podataka preživljenja prikupljenih tijekom praćenja. Rezultati su prikazani u sljedećoj tablici (rezultati za grupu bolesnika s metastatskom i lokalno uznapredovalom bolešću izvedeni su iz eksploratorne analize podgrupa).

Ishod	Erlotinib (mjeseci)	Placebo (mjeseci)	Δ (mjeseci)	CI za Δ	HR	CI za HR	P-vrijednost
Ukupna populacija							
Medijan ukupnog preživljenja	6,4	6,0	0,41	-0,54 – 1,64	0,82	0,69 – 0,98	0,028
Srednja vrijednost ukupnog preživljenja	8,8	7,6	1,16	-0,05 – 2,34			
Populacija s metastatskom bolešću							
Medijan ukupnog preživljenja	5,9	5,1	0,87	-0,26 – 1,56	0,80	0,66 – 0,98	0,029
Srednja vrijednost ukupnog preživljenja	8,1	6,7	1,43	0,17 – 2,66			
Populacija s lokalno uznapredovalom bolešću							
Medijan ukupnog preživljenja	8,5	8,2	0,36	-2,43 – 2,96	0,93	0,65 – 1,35	0,713

Srednja vrijednost ukupnog preživljenja	10,7	10,5	0,19	-2,43– 2,69			
---	------	------	------	-------------	--	--	--



Post hoc analiza pokazala je da su bolesnici s povoljnim kliničkim statusom na početku ispitivanja (slab intenzitet boli, dobra kvaliteta života i dobrim funkcionalnim stanjem) imali više koristi od erlotiniba. Korist uglavnom proizlazi iz prisutnosti slabog intenziteta boli.

**H A L M E D**  
08 - 03 - 2023  
**ODOBRENO**



Post hoc analiza također je pokazala da su bolesnici koji su primali erlotinib i u kojih se pojavio osip imali dulje ukupno preživljenje u usporedbi s bolesnicima u kojih se nije razvio osip (medijan ukupnog preživljenja 7,2 mjeseca naspram 5 mjeseci, HR:0,61). U 90% bolesnika koji su primali erlotinib osip se razvio u prva 44 dana. Medijan vremena do pojave osipa iznosio je 10 dana.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja erlotiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama rak pluća nemalih stanica i rak gušterače (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene vršna razina erlotiniba u plazmi postiže se nakon otprilike četiri sata. Ispitivanjem provedenim u zdravih dobrovoljaca dobivena je procjena apsolutne biodostupnosti od 59%. Izloženost nakon peroralne primjene može se povećati uzimanjem hrane.

#### Distribucija

Erlotinib ima prosječan volumen raspodjele od 232 l i raspodjeljuje se u tumorsko tkivo ljudi. U ispitivanju provedenom u 4 bolesnika (3 s rakom pluća nemalih stanica i jedan s rakom grkljana) koji su peroralno primali 150 mg erlotiniba, uzorci tumora uzeti kirurškom ekscizijom devetog dana liječenja pokazali su prosječnu tumorsku koncentraciju erlotiniba od 1185 ng/g tkiva. To je odgovaralo ukupnom prosjeku od 63% (u rasponu od 5 do 161%) opaženih vršnih koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Primarni aktivni metaboliti u tumoru bili su prisutni u koncentracijama od oko 160 ng/g tkiva, što je odgovaralo ukupnom prosjeku od 113% (u rasponu od 88 do 130%) opaženih vršnih koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Vežanje za proteine plazme iznosi otprilike 95%. Erlotinib se veže za serumski albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein (AAG).

#### Biotransformacija

Erlotinib se metabolizira u jetri pomoću jetrenih citokroma u ljudi, prije svega CYP3A4 te nešto manje CYP1A2. Metabolizmu erlotiniba potencijalno pridonosi i metabolizam izvan jetre, putem CYP3A4 u crijevu, CYP1A1 u plućima i CYP1B1 u tumorskom tkivu.

Prepoznata su tri glavna metabolička puta: 1) O-demetilacija jednog ili oba postranična lanca, nakon kojeg nastupa oksidacija karboksilnih kiselina, 2) oksidacija acetilenskog dijela, nakon koje slijedi hidroliza aril karboksilne kiseline i 3) aromatska hidroksilacija fenil-acetilenskog dijela. Osnovni metaboliti erlotiniba OSI-420 i OSI-413 dobiveni O-demetilacijom bilo kojeg postraničnog lanca imaju potenciju usporedivu s erlotinibom u nekliničkim analizama *in vitro* i tumorskim modelima *in vivo*. Oni su prisutni u plazmi u razinama koje su < 10% razine erlotiniba i pokazuju sličnu farmakokinetiku kao erlotinib.

#### Eliminacija

Erlotinib se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem fecesa (> 90%), dok se manji dio peroralne doze uklanja putem bubrega (otprilike 9%). Manje od 2% peroralno primijenjene doze izlučuje se kao osnovna supstanca. Farmakokinetička populacijska analiza u 591 bolesnika koji su primali samo erlotinib pokazuje prosječan prividni klirens od 4,47 l/sat s medijanom poluvijeka od 36,2 sata. Prema tome, vrijeme dostizanja koncentracije stanja dinamičke ravnoteže u plazmi očekuje se u roku od 7 do 8 dana.

#### Farmakokinetička svojstva u posebnim populacijama

Na temelju farmakokinetičke populacijske analize nije primijećen klinički značajan odnos između predviđenog prividnog klirensa i dobi bolesnika, tjelesne težine, spola i etničke pripadnosti. Faktori od strane bolesnika koji su korelirali s farmakokinetikom erlotiniba bili su ukupni bilirubin u serumu, razina kiselog glikoproteina alfa-1 (AAG) i pušenje. Povećane koncentracije ukupnog bilirubina i AAG u serumu povezane su sa smanjenim klirensom erlotiniba. Klinička važnost ovih razlika nije jasna. Međutim, pušači su imali povećanu brzinu klirensa erlotiniba. Ovo je potvrđeno u farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca nepušača i pušača cigareta koji su primali jednokratnu dozu od 150 mg erlotiniba. Geometrijska sredina  $C_{max}$  iznosila je 1056 ng/ml u nepušača i 689 ng/ml u pušača, uz srednji omjer vrijednosti u pušača prema nepušačima od 65,2% (95% CI:

44,3 - 95,9,  $p=0,031$ ). Geometrijska sredina  $AUC_{0-inf}$  iznosila je 18726 ng•h/ml u nepušača i 6718 ng•h/ml u pušača, uz srednji omjer od 35,9% (95% CI: 23,7 - 54,3,  $p < 0,0001$ ). Geometrijska sredina  $C_{24h}$  iznosila je 288 ng/ml u nepušača i 34,8 ng/ml u pušača uz srednji omjer od 12,1% (95% CI: 4,82-30,2,  $p=0,0001$ ).

U pivotalnom ispitivanju faze III raka pluća nemalih stanica pušači su ostvarili najnižu koncentraciju erlotiniba u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od 0,65 µg/ml ( $n=16$ ) što je približno bilo dva puta manje od bolesnika koji su bivši pušači ili koji nikad nisu pušili (1,28 µg/ml,  $n=108$ ). Ovaj učinak praćen je 24%-tnim povećanjem prividnog klirensa erlotiniba u plazmi. U ispitivanju faze I povećavanja doze u bolesnika pušača s rakom pluća nemalih stanica, farmakokinetička analiza u stanju dinamičke ravnoteže pokazala je proporcionalno povećanje u izloženosti erlotinibu kada je doza erlotiniba povećana sa 150 mg do maksimalno podnošljive doze od 300 mg. Najniža koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 300 mg u ovoj studiji u bolesnika pušača bila je 1,22 µg/ml ( $n=17$ ). Vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1.

Na temelju rezultata farmakokinetičkih ispitivanja bolesnicima koji puše potrebno je savjetovati da prestanu pušiti za vrijeme liječenja erlotinibom jer u protivnom može doći do smanjenja koncentracije lijeka u plazmi.

Na temelju farmakokinetičke populacijske analize, čini se da je prisutnost opioida povećala izloženost za oko 11%.

Provedena je druga populacijska farmakokinetička analiza koja je objedinila podatke o erlotinibu prikupljene od 204 bolesnika s rakom gušterače koji su primali erlotinib i gemcitabin. Ta je analiza pokazala da su kovarijante koje utječu na klirens erlotiniba u bolesnika s rakom gušterače veoma slične onima već viđenima u ranijoj analizi farmakokinetike monoterapije. Nisu otkriveni novi učinci kovarijanti. Istovremeno davanje gemcitabina nije imalo utjecaja na klirens erlotiniba u plazmi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne postoje posebne studije u pedijatrijskih bolesnika.

#### *Starija populacija*

Ne postoje posebne studije u starijih bolesnika.

#### *Oštećenje jetre*

Najvećim dijelom erlotinib se uklanja putem jetre. U bolesnika sa solidnim tumorima i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks 7 – 9) geometrijska sredina  $AUC_{0-t}$  erlotiniba iznosila je 27 000 ng•h/ml, a  $C_{max}$  805 ng/ml u usporedbi s 29 300 ng•h/ml odnosno 1090 ng/ml u bolesnika s odgovarajućom funkcijom jetre, uključujući bolesnike s primarnim rakom jetre ili metastazama u jetri. Iako je  $C_{max}$  statistički znatno niži u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, ta se razlika ne smatra klinički značajnom. Nema dostupnih podataka o utjecaju teškog poremećaja funkcije jetre na farmakokinetiku erlotiniba. U farmakokinetičkoj populacijskoj analizi povišenje koncentracije ukupnog bilirubina u serumu bilo je povezano sa sporijim klirensom erlotiniba.

#### *Oštećenje bubrega*

Erlotinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u većim količinama putem bubrega, budući da se manje od 9% pojedinačne doze izlučuje u urinu. U farmakokinetičkoj populacijskoj analizi nije uočena klinički značajna povezanost između klirensa erlotiniba i klirensa kreatinina, ali nisu dostupni podaci za bolesnike s klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Učinci dugotrajnog uzimanja lijeka opaženi na najmanje jednoj životinjskoj vrsti ili u ispitivanju uključivali su promjene na rožnici (atrofija, ulceracija), koži (degeneracija i upala folikula, crvenilo i alopecija), jajnicima (atrofija), jetri (nekroza jetre), bubrezima (bubrežna papilarna nekroza i tubularna dilatacija) te probavnom traktu (odgođeno pražnjenje želuca i proljev). Parametri eritrocita smanjili su se, dok su leukociti, uglavnom neutrofili, bili povećani. Kao posljedica liječenja došlo je i do povećanja ALT, AST te bilirubina. Ti su učinci opaženi pri izloženostima znatno nižima od klinički relevantnih izloženosti.

Erlotinib bi, na temelju djelovanja, mogao biti teratogen. Podaci iz reproduktivnih toksikoloških ispitivanja na štakorima i zečevima u dozama blizu maksimalno podnošljive doze i/ili doza toksičnih za majku pokazali su reproduktivnu (embriotoksičnost u štakora, embrioresorpciju i fetotoksičnost u zečeva) i razvojnu (sporiji rast štenaca i preživljenje štakora) toksičnost, ali nisu se pokazali teratogenima niti su utjecali na plodnost. Ti su učinci opaženi pri klinički relevantnim izloženostima.

Rezultat konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti erlotiniba bio je negativan. Dvogodišnja ispitivanja karcinogenosti erlotiniba provedena na štakorima i miševima čije su izloženosti prelazile terapijske izloženosti kod ljudi (do 2 puta odnosno 10 puta više, temeljeno na  $C_{max}$  i/ili AUC) dala su negativan rezultat.

U štakora je nakon UV zračenja primijećena blaga fototoksična reakcija na koži.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična i kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni

Natrijev škroboglikolat

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Celuloza, mikrokristalična (E460)

Natrijev laurilsulfat

Magnezijev stearat (E470b)

#### Ovojnica tablete

Hipromeloza (E464)

Hidroksipropilceluloza (E463)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

oPA/Al/PVC/Al blister.

Kartonska kutija sadrži 30 tableta.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

<b>H A L M E D</b>
<b>08 - 03 - 2023</b>
<b>ODOBRENO</b>

Alkaloid-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija  
Tel.: + 386 1 300 42 90  
Fax: + 386 1 300 42 91  
email: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Fokleros 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-932514372  
Fokleros 150 mg filmom obložene tablete: HR-H-747716354

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2022.  
Datum obnove odobrenja: 13. prosinca 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. 02. 2023.