

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erlotinib Heaton 100 mg comprimate filmate
Erlotinib Heaton 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Erlotinib Heaton 100 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține erlotinib 100 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 70.7 mg. Fiecare comprimat filmat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg).

Erlotinib Heaton 150 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține erlotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 106 mg. Fiecare comprimat filmat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Erlotinib Heaton 100 mg comprimate filmate: comprimate de culoare albă, rotunde, biconvexe cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu “E9OB” și “100” de o parte și de cealaltă a liniei mediane pe una din fețe, cu diametru de aproximativ 10 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Erlotinib Heaton 150 mg comprimate filmate: comprimate de culoare albă, rotunde, biconvexe marcate cu “E9OB” pe o față și “150” pe cealaltă față, cu un diametru de aproximativ 10,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Erlotinib Heaton este indicat, de asemenea, în terapia de întreținere secvențială, la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă, după tratamentul chimioterapic de primă linie.

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

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

Nu s-a demonstrat creșterea perioadei de supraviețuire sau alte efecte relevante clinic la pacienții cu tumori cu imunohistochimie negativă pentru receptorul Factorului de Creștere Epidermal (EGFR)-IHC (vezi pct. 5.1).

Neoplasm pancreatic

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Erlotinib Heaton trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

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

Testarea statusului mutației EGFR trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei cu Erlotinib Heaton ca tratament de primă linie sau de menținere la pacienții cu NSCLC avansat sau metastazat, la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

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

Pacienți cu neoplasm pancreatic

Doza zilnică recomandată de Erlotinib Heaton este de 100 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente, în asociere cu gemcitabină (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru gemcitabină pentru indicația de neoplasm pancreatic).

Trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu Erlotinib Heaton, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Când este necesară ajustarea dozei, aceasta trebuie scăzută cu câte 50 mg (vezi pct. 4.4).

Erlotinib Heaton este disponibil în concentrații de 100 mg și 150 mg.

Administrarea concomitentă a substanțelor care reprezintă substraturi sau modulatori ai activității CYP3A4 poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Erlotinibul se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Cu toate că expunerea la erlotinib a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) comparativ cu

pacienții cu funcție hepatică normală, se recomandă prudență când se administrează Erlotinib Heaton la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă apar reacții adverse severe, trebuie luate în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Erlotinib Heaton. Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu disfuncție hepatică severă (AST/TGO și ALT/TGP > 5 x LSVN). Nu este recomandată utilizarea Erlotinib Heaton la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală severă

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu se recomandă utilizarea Erlotinib Heaton la copii și adolescenți.

Fumători

S-a demonstrat că fumatul țigărilor reduce expunerea la erlotinib cu 50-60%. Doza maximă tolerată de Erlotinib Heaton la pacienții fumători cu NSCLC a fost de 300 mg. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a unei doze mai mari decât doza inițială recomandată nu a fost stabilită la pacienții care continuă să fumeze (vezi pct. 4.5 și 5.2). Prin urmare, pacienții fumători trebuie sfătuiți să întrerupă fumatul, deoarece concentrația plasmatică a erlotinibului este redusă la fumători comparativ cu pacienții nefumători.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului mutației EGFR

Atunci când se ia în considerare utilizarea Erlotinib Heaton ca tratament de primă linie sau de menținere pentru NSCLC local avansat sau metastatic, este important să se determine statusul mutației EGFR la pacient.

O metodă validată, robustă, de încredere și sensibilă, cu un prag de pozitivitate prespecificat și utilitate demonstrată pentru determinarea statusului mutației EGFR, utilizând fie ADN tumoral derivat dintr-o probă de țesut, fie ADN liber circulant (cfDNA) obținut dintr-o probă de sânge (plasmă) ar trebui să fie efectuată în conformitate cu practica medicală locală.

Dacă se utilizează un test cfADN pe bază de plasmă și rezultatul este negativ pentru activarea mutațiilor, efectuați un test de țesut ori de câte ori este posibil din cauza potențialului de rezultat fals negativ în urma unui test pe bază de plasmă.

Fumători

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

Boală pulmonară interstițială

Mai puțin frecvent, s-au raportat cazuri asemănătoare bolii pulmonare interstițiale (BPI), inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat erlotinib pentru tratamentul neoplasmului pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (NSCLC), neoplasm pancreatic sau alte tumori solide avansate. În studiul pivot BR.21 efectuat la pacienți cu NSCLC, incidența BPI (0,8%) a fost aceeași atât la grupul

pacienților tratați cu erlotinib, cât și la grupul pacienților la care s-a administrat placebo. Într-o metaanaliză a studiilor clinice randomizate controlate NSCLC (excluzând studiile clinice de fază I și studiile clinice de fază II cu un singur braț de tratament, din cauza lipsei grupurilor de control), incidența evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 0,9% la pacienții tratați cu erlotinib, comparativ cu 0,4% la pacienții din brațele de control.

Într-un studiu efectuat la pacienții cu neoplasm pancreatic, în asociere cu gemcitabină, incidența evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 2,5% în grupul cu erlotinib în asociere cu gemcitabină comparativ cu 0,4% în grupul placebo în asociere cu gemcitabină. Diagnosticile raportate la pacienții suspecți de a avea evenimente asemănătoare BPI au inclus pneumonită, pneumonită postradioterapie, pneumonită de hipersensibilizare, pneumonie interstițială, boală pulmonară interstițială, bronșiolită obstructivă, fibroză pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolită și infiltrare pulmonară. Simptomele apar la câteva zile sau luni după inițierea terapiei cu erlotinib. Factorii alteranți sau favorizanți precum curele de chimioterapie concomitente sau anterioare, curele de radioterapie anterioare, boala pulmonară parenchimatousă preexistentă, boala pulmonară metastatică sau infecțiile pulmonare, au fost frecvenți. La pacienții din studiile realizate în Japonia este observată o incidență mai mare a BPI (aproximativ 5%, cu o rată a mortalității de 1,5%).

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

Diaree, deshidratare, dezechilibru electrolitic și insuficiență renală

La aproximativ 50 % dintre pacienții tratați cu erlotinib a apărut diaree (incluzând cazuri foarte rare cu evoluție spre deces), diareea moderată sau severă trebuind tratată, de exemplu, cu loperamidă. În unele cazuri poate fi necesară reducerea dozei. În studiile clinice, dozele au fost reduse cu câte 50 mg. Nu s-au studiat reducerile dozelor cu câte 25 mg. În cazul în care apar diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, tratamentul cu erlotinib trebuie întrerupt și trebuie luate

măsurile adecvate pentru tratamentul deshidratării (vezi pct. 4.8). S-au raportat rar hipokaliemie și insuficiență renală (inclusiv deces). În unele cazuri, acestea au apărut secundar deshidratării severe, datorită diareei, vărsăturilor și/sau anorexiei, iar în alte cazuri au fost determinate de chimioterapia asociată. În cazuri mai severe sau persistente de diaree sau cazuri care duc la deshidratare, în special la grupurile de pacienți cu factori de risc agravanți (în special administrarea concomitentă a chimioterapiei și a altor medicații, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată), terapia cu erlotinib trebuie întreruptă și trebuie luate măsurile adecvate pentru rehidratarea intensă, intravenoasă a pacienților. În plus, funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.

Hepatită, insuficiență hepatică

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

Perforația gastro-intestinală

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

Afecțiuni cutanate buloase și exfoliative

Au fost raportate afecțiuni cutanate exfoliative, buloase și 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 pacienții prezintă manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe. Pacienții cu afecțiuni cutanate buloase și exfoliative trebuie testați în vederea identificării infecțiilor cutanate și trebuie tratați în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

Tulburări oculare

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

Interacțiuni cu alte medicamente

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

Alte forme de interacțiune

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastrointestinal (GI) superior, cum sunt inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii H₂ și antiacidele, pot afecta solubilitatea erlotinibului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Când erlotinib este administrat concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei.

Asocierea erlotinibului cu inhibitorii pompei de protoni trebuie evitată. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a erlotinibului cu antagoniștii H₂ și antiacidele; cu toate acestea, reducerea biodisponibilității este de așteptat. 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 puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de erlotinib.

Lactoză

Comprimatele filmate conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii privind interacțiunile numai la adulți.

Erlotinib și alte substraturi pentru CYP

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

Importanța fiziologică a inhibiției puternice a CYP1A1 nu este cunoscută din cauza expresiei reduse a CYP1A1 în țesuturile umane.

Atunci când erlotinib a fost administrat concomitent cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP1A2,

expunerea la erlotinib [ASC] a crescut semnificativ, cu 39%, în timp ce nicio modificare semnificativă statistic a C_{max} nu a fost observată. Similar, expunerea la metabolitul activ a crescut ASC cu aproximativ 60%, respectiv C_{max} cu 48%. Relevanța clinică a acestei creșteri nu a fost stabilită. Se recomandă precauție la asocierea erlotinibului cu ciprofloxacina sau cu inhibitori potenți ai CYP1A2

(de exemplu fluvoxamină). Dacă se observă reacții adverse asociate administrării de erlotinib, doza de erlotinib poate fi redusă.

Tratamentul anterior sau administrarea concomitentă de erlotinib nu modifică clearance-ul substraturilor tipice pentru CYP3A4, midazolam și eritromicină, dar se pare că scade biodisponibilitatea 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. Interacțiuni semnificative cu clearance-ul altor substraturi pentru CYP3A4 sunt puțin probabile.

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

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

Inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 reduc metabolizarea erlotinibului și cresc concentrațiile 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 creștere a expunerii la erlotinib (86% din ASC și 69% din C_{max}). Prin urmare, asocierea erlotinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu: antifungice azolice (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibitori ai proteazelor, eritromicină sau claritromicină, trebuie făcută cu precauție. Dacă este necesar, doza de erlotinib trebuie redusă, în special dacă se observă toxicitate.

Inductorii puternici ai activității CYP3A4 intensifică metabolizarea erlotinibului și reduc semnificativ concentrațiile plasmatice ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului și rifampicinei (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% față de cea obținută după administrarea unei singure doze de 150 mg erlotinib, în absența tratamentului cu rifampicină. Prin urmare, administrarea concomitentă de erlotinib cu inductori CYP3A4 trebuie evitată. Pentru pacienții care necesită tratament concomitent cu erlotinib și inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de până la 300 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării (inclusiv a funcțiilor hepatice și renale și electrolitelor plasmatice), și dacă este bine tolerată mai mult de 2 săptămâni, poate fi luată în considerare o creștere suplimentară a dozei de până la 450 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării. Expunerea redusă poate să apară și în cazul utilizării altor inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*). Asocierea acestor substanțe active cu erlotinib trebuie făcută cu precauție. Trebuie avute în vedere alte tratamente lipsite de activitate inductoare puternică a CYP3A4, atunci când este posibil.

Erlotinib și anticoagulantele de tip derivați de cumarină

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

Erlotinib și statinele

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

Erlotinib și fumătorii

Rezultatele studiilor de interacțiune farmacocinetică, au evidențiat reduceri de 2,8-, 1,5- și 9- ori pentru

ASC_{inf} , C_{max} și respectiv, concentrația plasmatică la 24 ore, după administrarea erlotinib la fumători comparativ cu nefumători (vezi pct. 5.2). Ca urmare, pacienții care încă fumează trebuie încurajați să renunțe la fumat cât mai curând posibil, înainte de inițierea tratamentului cu erlotinib deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice sunt reduse. Efectul clinic al expunerii reduse nu a fost evaluat oficial, dar se pare că este semnificativ din punct de vedere clinic.

Erlotinib și inhibitorii glicoproteinei P

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

Erlotinib și medicamentele care modifică pH-ul

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastrointestinal (GI) superior, pot afecta solubilitatea erlotinibului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Administrarea concomitentă de erlotinib și omeprazol, un inhibitor al pompei de protoni (IPP), a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația maximă (C_{max}) cu 46%, respectiv 61%. T_{max} sau timpul de înjumătățire plasmatică nu s-au modificat.

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

Erlotinib și gemcitabina

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

Erlotinib și carboplatină/paclitaxel

Erlotinib crește concentrațiile plasmatice ale sărurilor de platină. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de erlotinib, carboplatină și paclitaxel a dus la creșterea cu 10,6% a ASC_{0-48} totale pentru sarea de platină. Cu toate că această diferență este semnificativ statistică, nu este considerată relevantă clinic. În practica clinică, pot fi alți factori asociați care să determine o expunere crescută la carboplatină, cum este insuficiența renală. Carboplatina sau paclitaxelul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii erlotinibului.

Erlotinib și capecitabina

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

Erlotinib și inhibitorii proteazomali

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

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

Femeile de vârstă fertilă

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

Alăptarea

Nu se știe dacă erlotinib este excretat în laptele uman. Din cauza potențialului nociv pentru sugar, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu erlotinib.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb (BR.21; erlotinib administrat ca terapie de linia a doua), cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase raportate au fost erupțiile cutanate tranzitorii (75%) și diareea (54%). Majoritatea au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate tranzitorii și diaree cu severitate de gradul 3/4 au apărut la 9%, respectiv 6% dintre pacienții tratați cu erlotinib și au determinat excluderea din studiu a 1% din pacienți. La 6% și, respectiv, 1% din pacienți a fost necesară reducerea dozei din cauza apariției erupțiilor cutanate și diareei. În studiul BR.21 timpul median de apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 8 zile, iar timpul median de apariție a diareei a fost de 12 zile.

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

Reacțiile adverse care au apărut mai frecvent ($\geq 3\%$) la pacienții tratați cu erlotinib comparativ cu cei din grupul la care s-a administrat placebo în cadrul studiului pivot BR.21 și la cel puțin 10% din pacienții din grupul tratat cu erlotinib sunt clasificate în Tabelul 1 conform Gradelor de Severitate ale Criteriilor Standard de Toxicitate ale Institutului Național al Neoplasmului (NCI-CTC).

Următorii termeni sunt utilizați pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvența de apariție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), incluzând cazuri izolate.

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

Tabel 1: Reacții adverse (RA) foarte frecvente observate în studiul BR.21

	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
Gradul NCI-CTC	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%
Totalul pacienților cu orice reacție adversă (RA)	99	40	22	96	36	22
<i>Infecții și infestări</i>						
Infecții*	24	4	0	15	2	0
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Tulburări oculare</i>						
Keratoconjunctivită sicca	12	0	0	3	0	0
Conjunctivită	12	< 1	0	2	< 1	0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>						
Dispnee						
Tuse	41 33	17 4	11 0	35 29	15 2	11 0
<i>Tulburări gastrointestinale</i>						
Diaree**	54	6	< 1	18	< 1	0
Greață	33	3	0	24	2	0
Vărsături	23	2	< 1	19	2	0
Stomatită	17	< 1	0	3	0	0
Dureri abdominale	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupții cutanate tranzitorii***	75	8	< 1	17	0	0
Prurit	13	< 1	0	5	0	0
Piele uscată	12	0	0	4	0	0
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Fatigabilitate	52	14	4	45	16	4

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

** Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă.

În cadrul altor două studii clinice de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, BO18192 (SATURN) și BO25460 (IUNO), erlotinib a fost administrat ca tratament de menținere după tratamentul chimioterapic de primă linie. Aceste studii au fost efectuate în total la 1532 de pacienți cu NSCLC avansat, recurent sau metastazat, după administrarea tratamentului chimioterapic de primă linie standard cu săruri de platină; nu au fost identificate semnale noi privind siguranța.

Cele mai frecvente RA observate la pacienții tratați cu erlotinib în cadrul studiilor clinice BO18192 și BO25460 au fost erupțiile cutanate tranzitorii și diareea (vezi Tabelul 2). Nu au fost observate erupții cutanate tranzitorii de gradul 4 sau diaree în niciun studiu. Erupțiile cutanate tranzitorii și diareea au determinat întreruperea tratamentului cu erlotinib la 1% și, respectiv, <1% dintre pacienți, în studiul BO18192, în timp ce tratamentul nu a fost întrerupt la niciun pacient pentru erupții cutanate tranzitorii sau diaree în cadrul studiului BO25460. Modificări ale dozei (întreruperi ale administrării sau scăderi ale dozei) ca urmare a erupțiilor cutanate tranzitorii și diareei au fost necesare la 8,3% și, respectiv, 3% dintre pacienți, în studiul BO18192 și 5,6%, respectiv 2,8% dintre pacienți, în studiul BO25460.

Tabel 2: RA cele mai frecvente în studiile BO18192 (SATURN) și BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Erlotinib n=433	Placebo n=445	Erlotinib n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
<i>Erupții cutanate tranzitorii, toate gradele</i>	49.2	5.8	39.4	10.0
Gradul 3	6.0	0	5.0	1.6
<i>Diaree, toate gradele</i>	20.3	4.5	24.2	4.4
Gradul 3	1.8	0	2.5	0.3

*Populația de analiză de siguranță

În cadrul unui studiu clinic deschis, randomizat, de fază III, ML20650, realizat la 154 pacienți, a fost evaluată siguranța erlotinib pentru tratamentul de primă linie la pacienții cu NSCLC cu mutații activatoare ale EGFR la 75 pacienți; nu au fost observate noi dovezi de siguranță la această grupă de pacienți.

Cele mai frecvente RA observate la pacienții tratați cu erlotinib în cadrul studiului clinic ML20650 au fost erupțiile cutanate tranzitorii și diareea (de oricare grad 80% și, respectiv, 57%), majoritatea cazurilor având gradul 1/2 de severitate și fiind remise fără tratament. Erupții cutanate tranzitorii de grad 3 și diaree au apărut la 9% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Nu au fost observate erupții cutanate de gradul 4 sau diaree. Erupțiile cutanate tranzitorii și diareea au determinat întreruperea tratamentului cu erlotinib la 1% dintre pacienți. Modificări ale dozei (întreruperi ale administrării sau scăderi ale dozei) ca urmare a erupțiilor cutanate tranzitorii și diareei au fost necesare la 11%, respectiv 7% dintre pacienți.

Neoplasm pancreatic (erlotinib administrat în asociere cu gemcitabină)

Cele mai frecvente reacții adverse în studiul pivot PA.3 la pacienții cu neoplasm pancreatic la care s-a administrat erlotinib 100 mg în asociere cu gemcitabină au fost fatigabilitate, erupții cutanate tranzitorii și diaree. În brațul erlotinib în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii de gradul 3/4 cât și diareea, au fost raportate la 5% dintre pacienți. Timpul median pentru instalarea erupțiilor cutanate tranzitorii și a diareei a fost de 10 zile și respectiv, 15 zile. La pacienții cărora li s-a administrat erlotinib în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii cât și diareea au apărut la reducerea dozelor la 2% dintre pacienți, și la terminarea studiului la până la 1% dintre pacienți.

Reacțiile adverse care au apărut mai frecvent ($\geq 3\%$) în grupul de pacienți tratați cu erlotinib 100 mg în asociere cu gemcitabină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3, și la cel puțin 10% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat erlotinib 100 mg în asociere cu gemcitabină, sunt prezentate sumar în Tabelul 3 în funcție de grad, după Criteriile Comune de Toxicitate-Institutul Național de Neoplasm (NCI-CTC).

Următorii termeni sunt utilizați pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), incluzând cazuri izolate.

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

Tabelul 3: RA foarte frecvente în studiul PA.3 (cohortă 100 mg)

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
Grad NCI-CTC	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termen standard MedDRA	%	%	%	%	%	%
Număr total de pacienți cu orice RA	99	48	22	97	48	16
<i>Infecții și infestări</i> Infecții*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> Scădere în greutate	39	2	0	29	< 1	0
<i>Tulburări psihice</i> Depresie	19	2	0	14	< 1	0
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i> Neuropatie Cefalee	13 15	1 < 1	< 1 0	10 10	< 1 0	0 0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> Tuse	16	0	0	11	0	0
<i>Tulburări gastrointestinale</i> Diaree** Stomatită Dispepsie Flatulență	48 22 17 13	5 <1 <1 0	<1 0 0 0	36 12 13 9	2 0 <1 <1	0 0 0 0
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> Erupții cutanate tranzitorii*** Alopecie	69 14	5 0	0 0	30 11	1 0	0 0
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> Fatigabilitate Febră Rigiditate	73 36 12	14 3 0	2 0 0	70 30 9	13 4 0	2 0 0

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

** Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă.

Alte observații

Evaluarea siguranței administrării de erlotinib s-a făcut pe baza datelor obținute de la mai mult de 1500

de pacienți tratați cu cel puțin o doză de 150 mg erlotinib în monoterapie și de la mai mult de 300 de pacienți cărora li s-a administrat erlotinib 100 sau 150 mg în asociere cu gemcitabină.

Următoarele reacții adverse s-au observat la pacienții cărora li s-a administrat erlotinib în monoterapie și la pacienții cărora li s-a administrat erlotinib concomitent cu chimioterapie.

Reacțiile adverse foarte frecvente raportate în studiile BR 21 și PA 3 sunt prezentate în Tabelele 1 și 3, alte reacții adverse incluzând reacțiile adverse raportate în alte studii sunt prezentate în Tabelul 4.

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

Tabelul 4: Prezentarea RA în funcție de grupa de frecvență

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 la < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1,000 la < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 la < 1/1,000)	Foarte rare (< 1/10,000)
Tulburări oculare		-Keratită -Conjunctivită ¹	-Modificări ale genelor ²		-Perforații corneene -Ulcerații corneene -Uveită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		-Epistaxis	-Boală pulmonară interstițială (BPI) ³		
Tulburări gastrointestinale	-Diaree ⁷	-Sângerări gastrointestinale ^{4,7}	-Perforații Gastrointestinale ⁷		
Tulburări hepatobiliare	-Modificări ale testelor funcționale hepatice ⁵			-Insuficiență hepatică ⁶	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		-Alopecie -Xerodermie ¹ -Paronichie -Foliculită -Acnee/dermatită acneiformă -Fisuri cutanate	-Hirsutism -Modificări ale sprâncenelor -Unghii casante și Căderea unghiilor -Reacții cutanate ușoare cum este hiperpigmentarea	-Sindrom de eritrodisestezie palmoplantară	-Sindrom Stevens-Johnson/Necroliză epidermică toxică ⁷
Tulburări renale și ale căilor urinare		-Insuficiență Renală ¹	-Nefrită ¹ -Proteinurie ¹		

¹ În studiul clinic PA.3.

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

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

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

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

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

⁷ Incluzând decese (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: + 4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Abordare terapeutică

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, inhibitori de protein-kinază.
Cod ATC: L01XE03.

Mecanism de acțiune

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

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

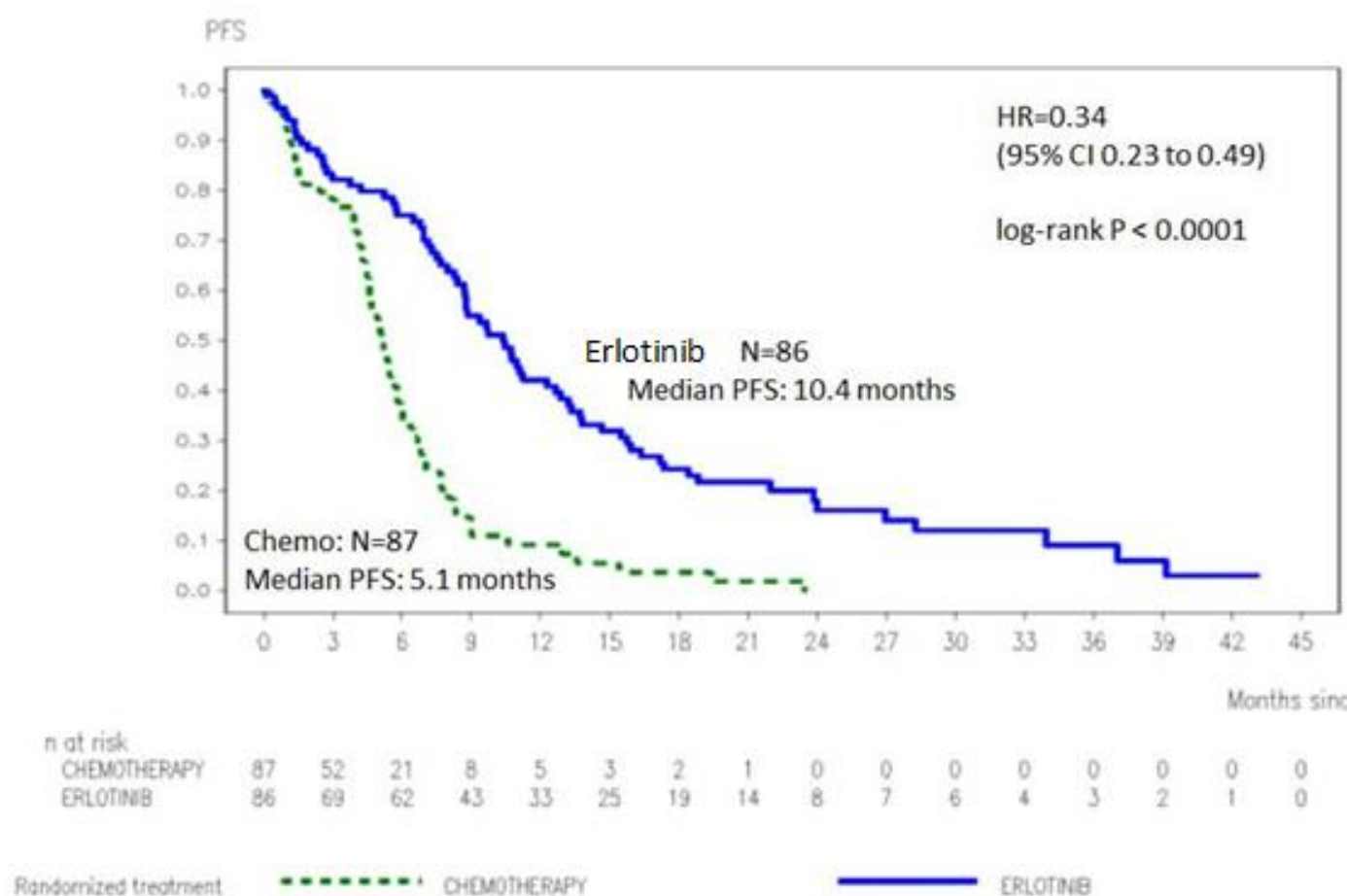
Eficacitate clinică

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

Eficacitatea erlotinib în tratamentul de primă linie la pacienții cu NSCLC cu mutații activatoare ale EGFR, a fost demonstrată într-un studiu clinic deschis, randomizat, de fază III (ML20650, EURTAC). Acest studiu a fost efectuat la pacienți caucazieni cu NSCLC local avansat sau metastazat (stadiul IIIB și IV) la care nu s-a administrat anterior chimioterapie sau altă terapie sistemică antitumorală pentru boala lor aflată în stadiu avansat și care prezintă mutații ale tirozinkinazei în domeniul EGFR (ștergerea exonului 19 sau mutația exonului 21). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg erlotinib zilnic și în grupul la care nu s-au administrat până la 4 cicluri de chimioterapie dublă pe bază de săruri de platină.

Criteriul de evaluare principal al studiului a fost SFP evaluată de investigator. Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 5.

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



Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea administrării erlotinib comparativ cu chimioterapie, în studiul clinic ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Chimio terapie	Raport de risc (95% ÎI)	Valoarea p
Analiză interimară planificată anterior (35% maturitate privind SG) (n=153) Data de închidere a bazei de date: Aug 2010		n=77	n=76		
	Criteriul de evaluare principal: supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP mediană în luni)*evaluat de către investigator**	9.4	5.2	0.42 [0.27-0.64]	p<0.0001
	Evaluare independentă **	10.4	5.4	0.47 [0.27-0.78]	p=0.003
	Cea mai bună rată globală de	54.5%	10.5%		p<0.0001
	Supraviețuire generală (SG) (luni)	22.9	18.8	0.80 [0.47-1.37]	p=0.4170
Analiză exploratorie (40% maturitate privind SG) (n=173) Data de închidere a bazei		n=86	n=87		
	SFP (mediană în luni), evaluată de către	9.7	5.2	0.37 [0.27-0.54]	p<0.0001
	Cea mai bună rată globală de	58.1%	14.9%		p<0.0001

de date: Ian 2011	SG (luni)	19.3	19.5	1.04 [0.65-1.68]	p=0.8702
Analiză actualizată (62% maturitate privind SG) (n=173)		n=86	n=87		
Data de închidere a bazei de date: April 2012	SFP (mediană în luni)	10.4	5.1	0.34 [0.23-0.49]	p<0.0001
	SG*** (luni)	22.9	20.8	0.93 [0.64-1.36]	p=0.7149

RC=răspuns complet; RP= răspuns parțial

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

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

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

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

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

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

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

Obiectivul studiului a fost compararea supraviețuirii generale în urma administrării terapiei de menținere de primă linie cu erlotinib, în comparație cu erlotinib administrat în momentul progresiei bolii. Studiul nu și-a îndeplinit criteriul final principal de evaluare. SG în cazul erlotinib administrat ca tratament de menținere de primă linie nu a fost superior față de administrarea erlotinib ca tratament de linia a doua la pacienții a căror tumoră nu a prezentat o mutație activatoare EGFR (RR= 1,02, ÎI 95%,

0,85 - 1,22, $p=0,82$). Criteriul final secundar de evaluare al SFP nu a indicat nicio diferență între erlotinib și placebo în cazul tratamentului de menținere ($RR=0,94$, 95% ÎI, 0,80-1,11; $p=0,48$). Pe baza datelor din studiul BO25460 (IUNO), administrarea erlotinib nu este recomandată pentru tratamentul de menținere de primă linie la pacienții fără o mutație activatoare EGFR.

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

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

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

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

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

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

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

Rata răspunsului terapeutic obiectiv conform RECIST pentru grupul erlotinib a fost de 8,9% (ÎI 95%, 6,4-12,0). Primii 330 pacienți au fost evaluați centralizat (rata răspunsului terapeutic 6,2%); 401 pacienți au fost evaluați de către investigatori (rata răspunsului terapeutic 11,2%).

Valoarea mediană a duratei răspunsului terapeutic a fost de 34,3 săptămâni, valorile variind între 9,7- peste 57,6 săptămâni. Proporția pacienților cu răspuns terapeutic complet, răspuns terapeutic parțial sau a căror boală nu a avansat a fost 44,0% și, respectiv, 27,5% pentru grupul erlotinib și, respectiv, grupul placebo (p = 0,004).

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

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

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

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

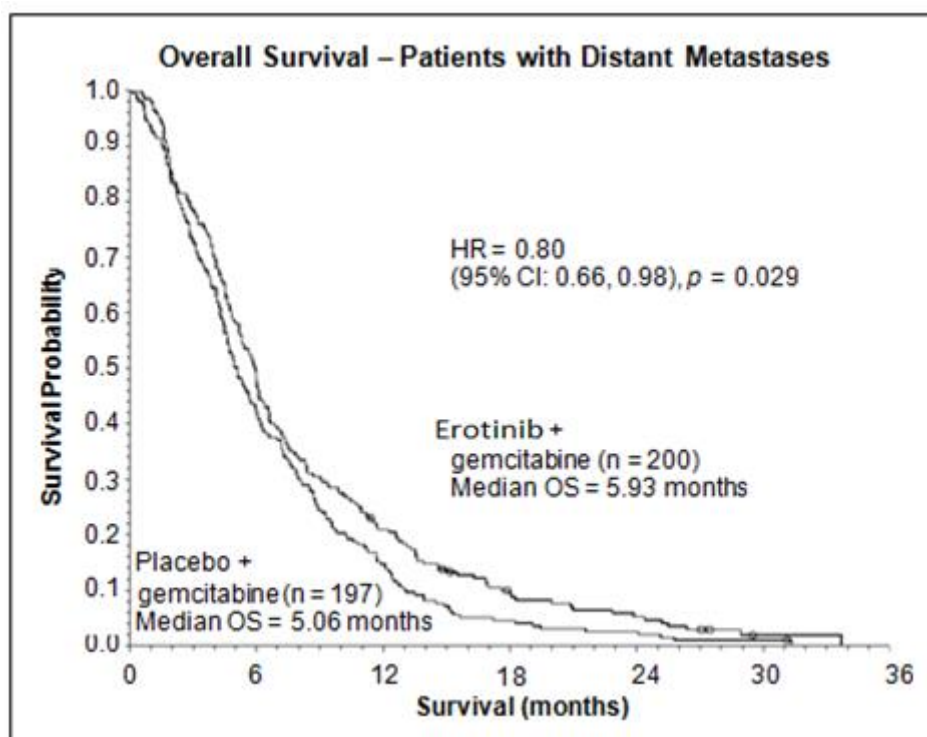
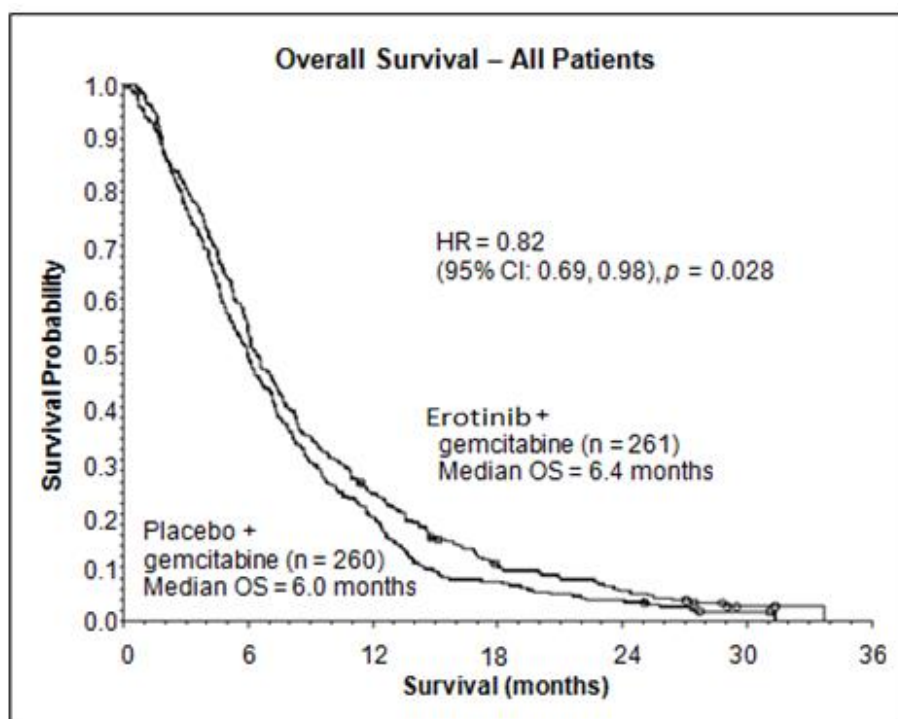
Caracteristicile inițiale ale pacienților, demografice și referitoare la boală, au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament, erotinib 100 mg în asociere cu gemcitabină sau placebo în asociere cu gemcitabină, cu excepția unui număr ușor mai mare de femei în brațul cu erlotinib/gemcitabină comparativ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

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

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

Rezultate	Erlotinib (luni)	Placebo (luni)	Δ (luni)	$\hat{\Pi}$ of Δ	RR	$\hat{\Pi}$ pentru RR	Valoa rea P
Populația generală							
Supraviețuirea mediană globală	6.4	6.0	0.41	-0.54 – 1.64	0.8 2	0.69 – 0.98	0.028
Supraviețuirea mediană globală	8.8	7.6	1.16	-0.05 – 2.34			
Populația cu stadiu metastatic							
Supraviețuirea mediană globală	5.9	5.1	0.87	-0.26 – 1.56	0.8 0	0.66 – 0.98	0.029
Supraviețuirea mediană globală	8.1	6.7	1.43	0.17 – 2.66			
Populația cu boală avansată local							
Supraviețuirea mediană globală	8.5	8.2	0.36	-2.43 – 2.96	0.9	0.65 – 1.35	0.713

Supraviețuirea globală	mediană	10.7	10.5	0.19	-2.43– 2.69	3		
------------------------	---------	------	------	------	-------------	---	--	--



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

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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu erlotinib la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicațiile neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici și pentru neoplasm pancreatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

Erlotinibul are un volum aparent mediu de distribuție de 232 l și se distribuie în țesutul tumoral la om. Într-un studiu efectuat la 4 pacienți (3 pacienți cu neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici [NSCLC] și un pacient cu neoplasm laringian) tratați cu doze orale zilnice de 150 mg erlotinib, probele de țesut tumoral obținute prin excizie chirurgicală în Ziua 9 de tratament au demonstrat concentrații medii de erlotinib în tumori de 1,185 ng/g de țesut. Aceasta a corespuns la o medie generală de 63% (în intervalul 5-161%) din concentrațiile plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Principalii metaboliți activi au fost prezenți în tumoră în concentrații medii de 160 ng/g țesut, care au corespuns la o medie generală de 113% (interval 88-130%) a concentrațiilor plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 95%. Erlotinibul se leagă de albuminele plasmatice și de glicoproteina acidă alfa-1(AAG).

Metabolizare

Erlotinibul este metabolizat în ficat de citocromii hepatici umani, în special de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică de către CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămân și 1B1 în țesutul tumoral contribuie potențial la eliminarea prin metabolizare a erlotinibului. Există trei căi metabolice principale identificate: 1) O-demetilare a unei catene laterale sau a ambelor, urmată de oxidare la acizi carboxilici; 2) oxidarea restului de acetilenă urmată de hidroliză până la acidarilcarboxilic; și 3) hidroxilarea aromatică a restului fenil-acetilenă. Metaboliții principali OSI-420 și OSI 413 ai erlotinibului obținuți prin O-demetilarea lanțului lateral au potență comparabilă cu a erlotinibului în dozările non-clinice *in vitro* din studiile preclinice și în modelele de tumori *in vivo*. Aceștia sunt prezenți în plasmă în concentrații care sunt < 10% din concentrația erlotinibului și prezintă o farmacocinetică similară cu a erlotinibului.

Eliminare

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

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice a grupelor de pacienți, nu s-a observat o relație semnificativă clinic între clearance-ul aparent așteptat și vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul și originea etnică. Factorii individuali care au fost corelați cu farmacocinetica erlotinibului au fost bilirubinemia totală,

AAG și fumatul. Concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală și concentrațiile de AAG au fost asociate cu o reducere a clearance-ului erlotinibului. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară. Cu toate acestea, fumătorii au prezentat o rată crescută a clearance-ului erlotinibului. Această observație a fost confirmată de un studiu farmacocinetic la subiecții sănătoși nefumători și fumători activi, cărora li s-a administrat o doză unică, orală de 150 mg erlotinib. Valoarea mediei geometrice pentru C_{max} a fost de 1056 ng/ml la nefumători și de 689 ng/ml la fumători cu un raport mediu fumători comparativ cu nefumători de 65,2% (ÎI 95%: 44,3 până la 95,9, p=0,031). Valoarea mediei geometrice pentru ASC_{0-inf} a fost de 18726 ng*oră/ml la nefumători și de 6718 ng*oră/ml la fumători cu un raport mediu de 35,9% (ÎI 95% 23,7 până la 54,3, p<0,0001). Valoarea mediei geometrice pentru C_{24ore} a fost de 288 ng/ml la nefumători și de 34,8 ng/ml la fumători cu un raport mediu de 12,1% (ÎI 95% 4,82 până la 30,2, p= 0,0001).

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți vârstnici.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

Erlotinibul și metaboliții săi nu se elimină semnificativ pe cale renală, deoarece sub 9% dintr-o doză unică se elimină în urină. În analiza farmacocinetică a unei populații nu s-a

observat nicio relație semnificativă clinic între clearance-ul erlotinibului și clearance-ul creatininei, dar nu sunt date disponibile pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

În studiile convenționale de genotoxicitate, rezultatele obținute pentru erlotinib au fost negative. Studiile privind carcinogenitatea, cu durata de doi ani, efectuate cu erlotinib la șoareci și șobolani, nu au evidențiat niciun efect carcinogen până la expuneri care depășesc expunerea terapeutică la om (până la de 2 ori și, respectiv 10 ori mai mari, pe baza C_{max} și/sau a ASC).

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină și hidrogenfosfat de calciu anhidru
Amidonglicolat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Celuloză microcristalină
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Hidroxiopropilceluloză
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister PVC/Al sau blister OPA-Al-PVC/Al

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Heaton k.s.,
Na Pankráci 332/14
Praga 4, 140 00
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10504/2018/01-02
10505/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI