**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фоклерос 100 mg филмирани таблетки

Fokleros 100 mg film-coated tablets

Фоклерос 150 mg филмирани таблетки

Fokleros 150 mg film-coated tablets

1. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Фоклерос 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ерлотиниб (еrlotinib) (като ерлотиниб хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблета съдържа 70,7 mg лактоза монохидрат.

Фоклерос 150 mg филмирани таблетки

Eдна филмирана таблетка съдържа 150 mg ерлотиниб (еrlotinib) (като ерлотиниб хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 106 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

1. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Фоклерос 100 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от двете страни, от едната страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “E9OB” над делителна черта и “100” под делителна черта, с диаметър приблизително 10 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Фоклерос 150 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с вдлъбнато релефно означение “E9OB” от едната страна и “150” от другата страна, с диаметър приблизително 10,4 mm.

1. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

 Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

Фоклерос е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДКРБД) с EGFR активиращи мутации.

Фоклерос e показан също и за поддържащо лечение (с превключване) при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД с EGFR активиращи мутации и стабилно заболяване след химиотерапия от първа линия.

Фоклерос е показан също и за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД след неуспех на поне една схема на химиотерапевтично лечение преди това. Фоклерос a е показан при пациенти с тумори без EGFR активиращи мутации, когато други възможности за лечение се считат за неподходящи.

Когато се предписва Фоклерос, трябва да се вземат предвид факторите, свързани с продължителната преживяемост.

Не е установена полза по отношение на преживяемостта или други клинично значими ефекти на лечението при пациенти с рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR)-IHC отрицателни тумори (вж. точка 5.1).

Рак на панкреаса

Фоклерос в комбинация с гемцитабин е показан за лечение на пациенти с метастазирал рак на панкреаса.

Когато се предписва Фоклерос, трябва да се имат предвид факторите, свързани с продължителната преживяемост (вж. точки 4.2 и 5.1).

Не се доказва предимство по отношение на преживяемостта при пациенти с локално авансирало заболяване.

**4.2** **Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Фоклерос трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в приложението на противоракова терапия.

Пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб

Трябва да се извърши изследване за EGFR мутация в съответствие с одобрените показания (вж.

точка 4.1).

Препоръчителната дневна доза Фоклерос е 150 mg, приета най-малко един час преди или два часа след хранене.

Пациенти с рак на панкреаса

Препоръчителната дневна доза Фоклерос е 100 mg, приемана най-малко един час преди или два часа след хранене, в комбинация с гемцитабин (вж. показанието за рак на панкреаса в Кратката характеристика на продукта на гемцитабин).

При пациенти, които не развият обрив до първите 4 – 8 седмици на терапия, по-нататъшното лечение с Фоклерос трябва да се преоцени (вж. точка 5.1).

Когато е необходимо коригиране на дозата, дозата трябва да се намалява с по 50 mg (вж. точка 4.4).

Фокрелос се предлага в дози от 100 mg и 150 mg.

Съпътстващото приложение на субстрати на CYP3A4 и модулатори може да наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Eрлотиниб се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и билиарна екскреция. Въпреки че експозицията на ерлотиниб е подобна при пациенти с умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh скор 7-9) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, се изисква внимание, когато Фоклерос се прилага при пациенти с чернодробно увреждане. При поява на тежки нежелани реакции трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на Фоклерос. Безопасността и ефикасността на ерлотиниб не са проучени при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (AST/SGOT и ALT/SGPT > 5 x ULN). Употребата на Фоклерос при пациенти с тежка чернодробна дисфункция не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на ерлотиниб не са проучени при пациенти с бъбречно увреждане (концентрация на серумен креатинин >1,5 пъти над горната граница на нормата). Въз основа на фармакокинетичните данни изглежда няма нужда от коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Употребата на Фоклерос при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ерлотиниб при одобрените показания не са установени при пациенти под 18-годишна възраст. Употребата на Фоклерос при педиатрични пациенти не се препоръчва.

Пушачи

Доказано е, че тютюнопушенето намалява експозицията на ерлотиниб с 50-60%. Максималната поносима доза на Фоклерос при пациенти с НДКРБД, които в момента пушат цигари, е 300 mg. Дозата 300 mg не показва по-добра ефикасност при втора линия на лечение след неуспешна химиотерапия в сравнение с препоръчителната доза 150 mg при пациенти, които продължават да пушат цигари. Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб. Настоящите пушачи трябва да бъдат посъветвани да спрат да пушат (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2).

**4.3** **Противопоказания**

Свръхчувствителност към ерлотиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Оценка на статуса на EGFR мутации

Когато се обмисля употребата на Фоклерос за лечение от първа линия или поддържащо лечение при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД, е важно статусът на EGFR мутации на пациента да е определен.

Съгласно местната медицинска практика трябва да се проведе валидиран, доказателствен, надежден и чувствителен тест с предварително определен праг на положителност и доказана полза при определянето на статуса на EGFR мутации, използващ туморна ДНК, получена от тъканна проба или свободно циркулираща ДНК (circulating free DNA, cfDNA), получена от кръвна (плазмена) проба.

Ако се използва тест основан на плазмена cfDNA и резултатът за активиращи мутации е отрицателен, поради възможността за фалшиво отрицателни резултати при плазмения тест, където е възможно трябва да се направи тъканен тест.

Пушачи

Пушачите трябва да бъдат посъветвани да спрат да пушат, тъй като плазмените концентрации на ерлотиниб при пушачи са по-ниски в сравнение с непушачите. Има вероятност степента на намаление да е клинично значима (вж. точки 4.2, 4.5, 5.1 и 5.2).

Интерстициално белодробно заболяване

Има нечести съобщения за събития от типа на интерстициално белодробно заболяване (ИБЗ), включително с летален изход, при пациенти, получавали Фоклерос за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), рак на панкреаса или други авансирали солидни тумори. При основното проучване BR.21 на НДКРБД честотата на ИБЗ (0,8%) е същата както в групите с плацебо, така и с ерлотиниб. При мета-анализ на рандомизирани контролирани клинични изпитвания на НДКРБД (с изключение на проучвания фаза I и проучвания с едно рамо фаза II, поради липса на контролни групи), честотата на събитията от типа на ИБЗ е 0,9% при ерлотиниб в сравнение с 0,4% при пациентите в контролните рамена. При проучването за рак на панкреаса в комбинация с гемцитабин, честотата на събития от типа на ИБЗ е 2,5% в групата с ерлотиниб плюс гемцитабин в сравнение с 0,4% в групата, лекувана с плацебо плюс гемцитабин. Съобщените диагнози при пациенти с подозрение за събития от типа на ИБЗ включват пневмонит, радиационен пневмонит, хиперсензитивен пневмонит, интерстициална пневмония, интерстициално белодробно заболяване, облитериращ бронхиолит, белодробна фиброза, синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), алвеолит и белодробна инфилтрация. Симптомите се проявяват от няколко дни до няколко месеца след началото на лечението с ерлотиниб. Чести са замъгляващите или утежняващите фактори като едновременна или предшестваща химиотерапия, предшестващо лъчелечение, предшестващо паренхиматозно белодробно заболяване, метастатично белодробно заболяване или белодробни инфекции. По-висока честота на ИБЗ (приблизително 5% при смъртност от 1.5%) се наблюдава при пациенти в проучвания, проведени в Япония.

При пациенти, които развият остри нови и/или прогресиращи необясними белодробни симптоми като диспнея, кашлица и фебрилитет, лечението с ерлотиниб трябва да се преустанови до изясняване на диагнозата. Пациентите, лекувани едновременно с ерлотиниб и гемцитабин, трябва да се наблюдават внимателно за евентуално развитие на токсичност от типа на ИБЗ. Ако се диагностицира ИБЗ, лечението с ерлотиниб трябва да се преустанови и, при необходимост, да се започне подходяща терапия (вж. точка 4.8).

Диария, дехидратация, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност

Диария (включително много редки случаи със смъртен изход) се появява при приблизително 50% от пациентите, лекувани с ерлотиниб. Умерена или тежка диария трябва да се лекува, напр. с лоперамид. В някои случаи може да е необходимо намаляване на дозата. По време на клиничните изпитвания дозите са намалявани с по 50 mg. Не е изследвано намаляване на дозата по 25 mg. В случай на тежка персистираща диария, гадене, анорексия или повръщане, свързани с дехидратация, лечението с ерлотиниб трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за лечение на дехидратацията (вж. точка 4.8). Има редки съобщения за вторична хипокалиемия и бъбречна недостатъчност (включително и с летален изход). Някои случаи се развиват вторично, в резултат на тежка дехидратация, дължаща се на диария, повръщане и/или анорексия, докато при други може да се сбърка поради едновременно приложение на химиотерапия. В случаи на по-тежка или персистираща диария или в случаите, водещи до дехидратация, особено при групи пациенти с утежняващи рискови фактори (особено съпътстваща химитерапия и други лекарства, симптоми или заболявания, или други предразполагащи фактори, включително напреднала възраст), лечението с ерлотиниб трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за интензивно интравенозно рехидратиране на пациентите. Освен това, трябва да се проследяват бъбречната функция и серумните електролити, включително нивата на калий при пациенти, при които съществува риск от дехидратация.

Хепатотоксичност

Съобщава се за сериозни случаи на лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (ЛИЧУ), включително хепатит, остър хепатит и чернодробна недостатъчност (включително и с летален изход) по време на приложение на ерлотиниб. Рисковите фактори включват предшестващо чернодробно заболяване или едновременно приложение на хепатотоксични лекарства. По време на лечение с ерлотиниб се препоръчва периодично изследване на чернодробната функция. Честотата на проследяване на чернодробната функция трябва да се повиши при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане или билиарна обструкция. При пациенти, които съобщават за симптоми, показателни за чернодробно увреждане, трябва да се извърши незабавна клинична оценка и да се проведат чернодробни функционални тестове. Приложението на ерлотиниб трябва да се прекъсне, ако промените на чернодробната функция са тежки (вж. точка 4.8). Ерлотиниб не се препоръчва при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

Перфорация на стомашно-чревния тракт

Пациентите, получаващи ерлотиниб, са изложени на повишен риск от развитие на перфорация на стомашно-чревния тракт, което не се наблюдава често (включително много редки случаи със смъртен изход). Пациентите, получаващи едновременно антиангиогенни средства, кортикостероиди, НСПВС и/или химиотерапия на основата на таксани, или които са с анамнеза за пептична улцерация или дивертикулит са изложени на повишен риск. Прилагането на ерлотиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които развият перфорация на стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.8).

Булозни и ексфолиативни нарушения на кожата

Съобщава се за булозни, протичащи с образуване на мехури и ексфолиативни кожни

заболявания, включително много редки случаи, предполагащи синдром на Stevens-

Johnson/токсична епидермална некролиза, които в някои случаи са били летални (вж. точка 4.8).

Лечението с ерлотиниб трябва да бъде прекъснато или преустановено, ако пациентът развие тежко булозно, протичащо с образуване на мехури или ексфолиативно заболяване. Пациентите с булозни и ексфолиативни кожни нарушения трябва да се изследват за кожна инфекция и да се

лекуват според местните ръководства за лечение.

Нарушения на очите

Пациенти с признаци и симптоми, предполагащи кератит като остро или влошаващо се: възпаление на окото, сълзене, фоточувствителност, замъглено зрение, очна болка и/или зачервяване на окото своевременно трябва да бъдат насочени към специалист офталмолог. Ако диагнозата улцерозен кератит се потвърди, лечението с ерлотиниб трябва да се прекъсне или преустанови. Ако се диагностицира кератит, ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се обмислят. Ерлотиниб трябва да се прилага внимателно при пациенти с предишна анамнеза за кератит, улцерозен кератит или тежка форма на сухота на окото. Използването на контактни лещи също е рисков фактор за възникването на кератит и улцерации. Съобщават се много редки случаи на перфорация или улцерация на роговицата по време на употреба на ерлотиниб (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Мощните индуктори на CYP3A4 може да намалят ефикасността на ерлотиниб, а мощните инхибитори на CYP3A4 може да предизвикат повишена токсичност. Едновременното лечение с този тип лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Други форми на взаимодействие

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при pH над 5. Лекарствените продукти, които променят pH на горните отдели на стомашно-чревния тракт (СЧТ), като инхибиторите на протонната помпа, H2 антагонистите и антиацидите, може да променят разтворимостта на ерлотиниб, а оттам и бионаличността му. Малко е вероятно повишаването на дозата на ерлотиниб при едновременно приложение с такива препарати да компенсира намаляването на експозицията. Комбинирането на ерлотиниб с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва. Ефектите на едновременното приложение на ерлотиниб с H2 антагонисти и антиациди не са известни; има вероятност, обаче за намалена бионаличност. Поради това , едновременното приложение на тези комбинации трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако по време на лечението с ерлотиниб употребата на антиациди се счита за необходима, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или 2 часа след дневната доза ерлотиниб.

Помощни вещества с известно действие

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (по-малко от 23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ерлотиниб и други субстрати на CYP

Ерлотиниб е мощен инхибитор на CYP1A1 и умерен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C8, както и мощен инхибитор на глюкуронидирането с помощта на UGT1A1 *in vitro*.

Физиологичното значение на мощното инхибиране на CYP1A1 не е известно поради много ограничената експресия на CYP1A1 в човешките тъкани.

Когато ерлотиниб се прилага едновременно с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP1A2, експозицията на ерлотиниб [AUC] се увеличава значително с 39%, като не се открива статистически значима промяна в Cmax. Аналогично, експозицията на активния метаболит се увеличава с около 60% и 48%, съответно за AUC и Cmax. Клиничното значение на това увеличение не е установено. Трябва да се внимава, когато ципрофлоксацин или мощни инхибитори на CYP1A2 (напр. флувоксамин) се комбинират с ерлотиниб. При проява на нежелани реакции, свързани с ерлотиниб, дозата на ерлотиниб може да се намали.

Предшестващо лечение или едновременно приложение на ерлотиниб не променя клирънса на прототипните субстрати на CYP3A4, мидазолам и еритромицин, но изглежда намалява пероралната бионаличност на мидазолам до 24%. При друго клинично проучване не е доказано повлияване на фармакокинетиката на паклитаксел, субстрат на CYP3A4/2C8, при едновременно приложение с ерлотиниб. Поради това, значими взаимодействия, които повлияват клирънса на други субстрати на CYP3A4, са малко вероятни.

Инхибирането на глюкуронидирането може да доведе до взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT1A1 и които се елиминират изключително по този път. Пациенти с ниско ниво на експресия на UGT1A1 или с генетични нарушения на глюкуронидирането (напр. болест на Gilbert) може да покажат повишени серумни концентрации на билирубин и трябва да се лекуват внимателно.

Ерлотиниб се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми при човека, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и CYP1B1 в туморната тъкан също може потенциално да допринесе за метаболитното отстраняване на ерлотиниб. Може да възникнат потенциални взаимодействия с активни вещества, които се метаболизират от тези ензими, или са техни инхибитори или индуктори.

Мощните инхибитори на активността на CYP3A4 намаляват метаболизма на ерлотиниб и увеличават плазмените му концентрации. При едно клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб с кетоконазол (200 mg перорално, два пъти дневно в продължение на 5 дни), мощен инхибитор на CYP3A4, е довело до повишаване на експозицията на ерлотиниб (86% на AUC и 69% на Cmax). Поради това трябва да се внимава, когато ерлотиниб се комбинира с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. азолови антимикотици (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол), протеазни инхибитори, eритромицин или кларитромицин. Ако е необходимо, дозата на ерлотиниб трябва да се намали, особено при поява на токсичност.

Мощните индуктори на активността на CYP3A4 засилват метаболизма на ерлотиниб и значимо намаляват плазмените му концентрации. При едно клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб и рифампицин (600 mg перорално, веднъж дневно в продължение на 7 дни), мощен индуктор на CYP3A4, е довело до 69% намаление на медианната AUC на ерлотиниб. Едновременното приложение на рифампицин с еднократна доза от 450 mg ерлотиниб е довело до средна експозиция на ерлотиниб (AUC) 57,5% от тази след еднократна доза от 150 mg ерлотиниб без лечение с рифампицин. Поради това, едновременното приложение на ерлотиниб с индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. При пациенти, които се нуждаят от едновременно лечение с ерлотиниб и мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин, трябва да се обмисли увеличение на дозата до 300 mg, като внимателно се следи за безопасността (включително бъбречната и чернодробната функция и серумните електролити) и ако лечението се понася добре в продължение на повече от 2 седмици, може да се помисли за допълнително увеличаване до 450 mg при внимателно проследяване на безопасността. Намалена експозиция може да се наблюдава и с други индуктори, напр. фенитоин, карбамазепин, барбитурати или жълт кантарион (*hypericum perforatum*). Комбинирането на тези активни вещества с ерлотиниб трябва да става предпазливо. Когато е възможно, трябва да се има предвид алтернативно лечение без мощна индуцираща активност по отношение на CYP3A4.

Ерлотиниб и кумаринови антикоагуланти

При пациенти, лекувани с ерлотиниб, има съобщения за взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина, включително варфарин, водещо до повишение на Международното нормализирано съотношение (International Normalized Ratio, INR) и събития с кървене, които в някои случаи са били летални. Пациентите, приемащи антикоагуланти, производни на кумарина, трябва да се проследяват редовно за промени в протромбиновото време или INR.

Ерлотиниб и статини

Комбинацията на ерлотиниб със статин може да увеличи възможността от възникване на миопатия, индуцирана от статина, включително рабдомиолиза, което се наблюдава рядко.

Ерлотиниб и пушачи

Резултатите от едно проучване на фармакокинетичните взаимодействия показват значимо намаление от 2,8 - 1,5- и 9 пъти на AUCinf, Cmax и плазмената концентрация след 24 часа , съответно след приложение на ерлотиниб при пушачи, в сравнение с непушачите. Поради това, пациентите, които продължават да пушат, трябва да бъдат насърчавани да преустановят пушенето във възможно най-кратки срокове преди началото на лечението с ерлотиниб, тъй като в противен случай плазмените концентрации на ерлотиниб намаляват. Въз основа на данните от проучване CURRENTS не са установени доказателства за някаква полза от по-висока доза ерлотиниб 300 mg в сравнение с препоръчителната доза 150 mg при активни пушачи. Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

Ерлотиниб и инхибитори на P-гликопротеина

Ерлотиниб е субстрат на P-гликопротеина, преносител на активни вещества. Едновременното приложение на инхибитори на Pgp, напр. циклоспорин и верапамил, може да доведе до промени в разпределението и/или променено елиминиране на ерлотиниб. Последствията на това взаимодействие напр. за токсичността на ЦНС не са установени. Трябва да се внимава в такива ситуации.

Ерлотиниб и лекарствени продукти, които променят pH

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при pH над 5. Лекарствените продукти, които променят pH на горните отдели на стомашно-чревния тракт (СЧТ), може да променят разтворимостта на ерлотиниб, а оттам и неговата бионаличност. Едновременното приложение на ерлотиниб с омепразол, инхибитор на протонната помпа (ИПП), намалява експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималната концентрация [C max] съответно с 46% и 61%. Няма промяна в Tmax или полуживота. Едновременното приложение на ерлотиниб с 300 mg ранитидин, H2-рецепторен антагонист, понижава експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималните концентрации [Cmax] съответно с 33% и 54%. Малко е вероятно повишаването на дозата на ерлотиниб при едновременно приложение с такива препарати да компенсира това намаляване на експозицията. Когато ерлотиниб обаче се дозира, разпределен във времето, 2 часа преди или 10 часа след ранитидин 150 mg два пъти дневно, експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималните концентрации [Cmax] се понижават съответно само с 15% и 17%. Ефектът на антиацидите върху абсорбцията на ерлотиниб не е изследван, но абсорбцията може да е нарушена, което може да доведе до по-ниски плазмени нива. Накратко, комбинирането на ерлотиниб с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва. Ако по време на лечението с ерлотиниб употребата на антиациди се счита за необходима, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или 2 часа след дневната доза на ерлотиниб. Ако се обмисля употреба на ранитидин, той трябва да се разпредели във времето, т.е. ерлотиниб трябва да се приема най-малко 2 часа преди или 10 часа след приема на ранитидин.

Ерлотиниб и гемцитабин

* едно проучване фаза Іb не са отбелязани значими ефекти на гемцитабин върху фармакокинетиката на ерлотиниб, нито значими ефекти на ерлотиниб върху фармакокинетиката на гемцитабин.

Ерлотиниб и карбоплатин/паклитаксел

Ерлотиниб повишава концентрациите на платината. При едно клинично проучване едновременната употреба на ерлотиниб с карбоплатин и паклитаксел води до повишаване на общата AUC0-48 на платината с 10,6%. Въпреки статистическата значимост, не се счита, че големината на тази разлика е от клинично значение. В клиничната практика може да има други съпътстващи фактори, като бъбречното увреждане, водещи до повишена експозиция на карбоплатин. Няма значими ефекти на карбоплатин или паклитаксел върху фармакокинетиката на ерлотиниб.

Ерлотиниб и капецитабин

Капецитабин може да повиши концентрациите на ерлотиниб. Когато ерлотиниб се прилага в комбинация с капецитабин, е наблюдавано статистически значимо повишение на AUC на ерлотиниб и гранично увеличение на Cmax в сравнение със стойностите, наблюдавани при друго проучване, където ерлотиниб е прилаган самостоятелно. Няма значими ефекти на ерлотиниб върху фармакокинетиката на капецитабин.

Ерлотиниб и протеазомни инхибитори

Поради механизма им на действие, може да се очаква, че протеазомните инхибитори, включително бортезомиб, повлияват ефекта на инхибиторите на EGFR, включително ерлотиниб. Това влияние се подкрепя от ограничени клинични данни и предклинични изследвания, показващи разграждане на EGFR от протеазомите.

**4.6** **Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ерлотиниб при бременни жени. Проучванията при животни не показват данни за тератогенност или отклонения при раждането. Не може обаче да се изключи нежелан ефект върху бременността, тъй като проучванията при плъхове и зайци са показали повишена ембрио/фетална смъртност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват забременяване, докато се лекуват с ерлотиниб. Трябва да се използва ефективна контрацепция по време на и най -малко 2 седмици след лечението. Лечението при бременни жени трябва да продължи само ако потенциалната полза за майката надхвърля риска за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали ерлотиниб се екскретира с кърмата. Не са провеждани проучвания за оценка на въздействието на ерлотиниб върху производството на мляко или за наличието му в кърмата.

Тъй като потенциалната вреда за кърмачето е неизвестна, майките трябва да се посъветват да не кърмят, докато приемат ерлотиниб и в продължение на най-малко 2 седмици след последната доза.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета. Не може обаче да се изключи нежелан ефект върху фертилитета, тъй като проучванията при животни са показали ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

**4.7** **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини; приложението на ерлотиниб обаче не се свързва с увреждане на психическите способности.

**4.8** **Нежелани лекарствени реакции**

Оценката на безопасността на ерлотиниб се основава на данни от над 1 500 пациенти, лекувани с най-малко една доза ерлотиниб 150 mg като монотерапия и повече от 300 пациенти, които са приемали ерлотиниб 100 mg или 150 mg в комбинация с гемцитабин.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от клиничните изпитвания, съобщени при приложение на ерлотиниб самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени по степен в съответствие с Общите критерии за токсичност на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI CTC) в Таблица 1. Изброени са НЛР, които се съобщават при най-малко 10% (в групата с ерлотиниб) от пациентите и възникват по-често (≥ 3%) при пациентите, лекувани с ерлотиниб, отколкото в рамото със сравнителното лекарство. Другите НЛР, включително НЛР от други проучвания, са обобщени в Таблица 2.

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания (Таблица 1) и други нежелани лекарствени реакции (Таблица 2) са изброени според системо-органния клас по MedDRA. Съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната условна класификация: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (приложение на ерлотиниб като монотерапия) *Първа линия на лечение на пациенти с EGFR мутации*

* открито, рандомизирано проучване фаза III ML20650, проведено при 154 пациенти, безопасността на ерлотиниб като първа линия на лечение при пациенти с НДКРБД с EGFR активиращи мутации е оценена при 75 пациенти. Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност при тези пациенти.

Най-честите НЛР, наблюдавани при пациентите, лекувани с ерлотиниб в проучване ML20650, са обрив и диария (всяка степен съответно 80% и 57%), повечето са степен 1/2 по тежест и са овладяни без интервенция. Обрив и диария степен 3 възникват съответно при 9% и 4% от пациентите. Не са наблюдавани обрив и диария степен 4. И обривът, и диарията са довели до преустановяване на ерлотиниб при 1% от пациентите. Изменение на дозата (прекъсване или понижаване) поради обрив и диария се е наложило съответно при 11% и 7% от пациентите.

*Поддържащо лечение*

* две други двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания фаза III, BO18192 (SATURN) и BO25460 (IUNO), ерлотиниб е прилаган като поддържащо лечение след

първа линия на химиотерапия. Тези проучвания са проведени при общо 1 532 пациенти с авансирал, рецидивиращ или метастазирал НДКРБД след първа линия на стандартна химиотерапия на базата на платина, като не са установени нови сигнали за безопасност.

Най-честите НЛР, наблюдавани при пациентите, лекувани с ерлотиниб в проучвания BO18192 и BO25460, са обрив (BO18192: всички степени 49,2%, степен 3: 6,0%; BO25460: всички степени

39,4%, степен 3: 5,0%) и диария (BO18192: всички степени 20,3%, степен 3: 1,8%; BO25460: всички степени 24,2%, степен 3: 2,5%). И в двете проучвания не са наблюдавани обрив и диария степен 4. Обривът и диарията са довели до преустановяване на ерлотиниб съответно при 1% и <1% от пациентите в проучване BO18192, докато никой от пациентите не е преустановил лечението поради обрив и диария в BO25460. Изменение на дозата (прекъсване или понижаване) поради обрив и диария се е наложило съответно при 8,3% и 3% от пациентите в проучване BO18192 и съответно 5,6% и 2,8% от пациентите в проучване BO25460.

*Втора и следващи линии на лечение*

* едно рандомизирано двойносляпо проучване (BR.21; ерлотиниб е прилаган като втора линия на лечение), най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са обрив (75%) и диария (54%). Повечето са с тежест от степен 1/2 и са отзвучали без допълнителна намеса. Обриви и диария от степен 3/4 са наблюдавани при съответно 9% и 6% от пациентите, лекувани с ерлотиниб, като са довели до преустановяване на участието в проучването на 1% от пациентите. Намаляване на дозата поради обрив или диария се е наложило при 6% и 1% от пациентите съответно. В проучването BR.21 медианата на времето до началото на обрива е 8 дни, а медианата на времето до началото на диарията - 12 дни.

Обикновено, обривът се проявява като лек или умерен еритематозен и папуло-пустуларен обрив, който може да се появи или да се влоши в участъците, изложени на слънце. При пациентите, които се излагат на слънце, са препоръчителни защитно облекло и/или използване на слънцезащитни средства (напр. съдържащи минерали).

Рак на панкреаса (ерлотиниб е прилаган едновременно с гемцитабин)

Най-честите нежелани реакции в основното проучване PA.3 при пациенти с рак на панкреаса, приемащи ерлотиниб 100 mg плюс гемцитабин, са умора, обрив и диария. В рамото с ерлотиниб плюс гемцитабин и обрив, и диария степен 3/4 се съобщават при 5% от пациентите. Медианата на времето до появата на обрив и диария е съответно 10 дни и 15 дни. И обривът, и диарията водят до понижаване на дозата при 2% от пациентите и до преустановяване на участието в проучването при до 1% от пациентите, приемащи ерлотиниб плюс гемцитабин.

Таблица 1: НЛР, възникващи при ≥ 10% от пациентите в проучванията BR.21 (лекувани с ерлотиниб) и PA.3 (лекувани с ерлотиниб плюс гемцитабин ), и НЛР, възникващи по-често (≥ 3%) отколкото с плацебо в проучванията BR.21 (лекувани с ерлотиниб) и PA.3 (лекувани с ерлотиниб плюс гемцитабин)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ерлотиниб (BR.21)** | **Ерлотиниб (PA.3)** |  | **Категория на** |  |
|  |  | **N=485** |  |  | **N=259** |  | **най-високата** |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **честота** |  |
|  | **Всички** |  |  |  | **Всички** |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Степен по NCI-CTC** | **степени** |  | **3** | **4** | **степени** |  | **3** |  | **4** |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Предпочитан термин по** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **MedDRA** | **%** |  | **%** | **%** | **%** |  | **%** |  | **%** |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Инфекции и инфестации* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Инфекция\* | 24 |  | 4 | 0 | 31 |  | 3 |  | <1 | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Нарушения на метаболизма и* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *храненето* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Анорексия | 52 |  | 8 | 1 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Намаление на теглото | - |  | - | - | 39 |  | 2 |  | 0 | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Нарушения на очите* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Сух кератоконюнктивит | 12 |  | 0 | 0 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Конюнктивит | 12 |  | <1 | 0 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Психични нарушения* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Депресия | - |  | - | - | 19 |  | 2 |  | 0 | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Нарушения на нервната* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *система* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Невропатия | - |  | - | - | 13 |  | 1 |  | <1 | Много чести |  |
| Главоболие | - |  | - | - | 15 |  | <1 |  | 0 | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Респираторни, гръдни и* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *медиастинални нарушения* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Диспнея | 41 |  | 17 | 11 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Кашлица | 33 |  | 4 | 0 | 16 |  | 0 |  | 0 | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Стомашно-чревни нарушения* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Диария\*\* | 54 |  | 6 | <1 | 48 |  | 5 |  | <1 | Много чести |  |
| Гадене | 33 |  | 3 | 0 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Повръщане | 23 |  | 2 | <1 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Стоматит | 17 |  | <1 | 0 | 22 |  | <1 |  | 0 | Много чести |  |
| Коремна болка | 11 |  | 2 | <1 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Диспепсия | - |  | - | - | 17 |  | <1 |  | 0 | Много чести |  |
| Метеоризъм | - |  | - | - | 13 |  | 0 |  | 0 | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *Нарушения на кожата и* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *подкожната тъкан* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Обрив\*\*\* | 75 |  | 8 | <1 | 69 |  | 5 |  | 0 | Много чести |  |
| Сърбеж | 13 |  | <1 | 0 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Суха кожа | 12 |  | 0 | 0 | - |  | - |  | - | Много чести |  |
| Алопеция | - |  | - | - | 14 |  | 0 |  | 0 | Много чести |  |
| *Общи нарушения и ефекти на* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| *мястото на приложение* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Умора | 52 |  | 14 | 4 | 73 |  | 14 |  | 2 | Много чести |  |
| Пирексия | - |  | - | - | 36 |  | 3 |  | 0 | Много чести |  |
| Ригор | - |  | - | - | 12 |  | 0 |  | 0 | Много чести |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

* Тежките инфекции, със или без неутропения, включват пневмония, сепсис и целулит.

\*\* Може да доведе до дехидратация, хипокалиемия и бъбречна недостатъчност.

\*\*\* Обривът включва акнеформен дерматит.

 - съответства на процент под прага

Таблица 2: Обобщение на НЛР по честота

| Телесна система | **Много чести****(≥ 1/10)** | **Чести****(≥ 1/100 to < 1/10)** | **Нечести****(≥ 1/1,000 to < 1/100)** | **Редки****(≥ 1/10,000 to < 1/1,000)** | **Много редки****(< 1/10,000)** | **С неизвестна честота8** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нарушения на очите |  | -Кератит-Конюктивит1 | - Промени на миглите2 |  | -Перфорация на роговицата-Разязвяване на роговицата -Увеит |  |
| Респираторни,гръдни имедиастиналнинарушения |  | -Eпистаксис | -Интерстици-алнобелодробнозаболяване (ИБЗ)33 |  |  |  |
| Стомашн-чревни нарушения | -Диария7 | -Стомашно-чревно кървене4,7 | -Стомашно-чревни перфорации7 | -Чревна пневматоза |  |  |
| Хепато-билиарни нарушения | -Отклонения в чернодроб-ните функционални тестове5 |  |  | -Чернодроб-на недоста-тъчност6- Хепатит |  | -Остър хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | -Обрив | -Алопеция-Сухота1-Порунихия-Фоликулит-Акне/Акнеиформен дерматит-Кожни фисури | -Хирутизъм-Промени на веждите-Чупливи и хлабави нокти -Леки кожни реакции, напр. хипер-пигментация  | -Синдром на палмарно-плантарна еритродиз-естезия | -Синдром на Stevens-Johnson /токсична епидермална некролиза7 |  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  | -Бъбречна недостатъч-ност1 | -Нефрит1-Протеин-урия1 |  |  |  |

1. В клинично проучване стадий 3.
2. Включително растеж на миглите навътре, прекомерен растеж и сгъстяване на миглите.
3. Включително смъртни случаи при пациенти, получаващи ерлотиниб за лечение на НДКРБД или други авансирали солидни тумори (вж. точка 4.4). По-висока честота е наблюдавана при пациенти в Япония(вж. точка 4.4).
4. В клиничните проучвания някои случаи са били свързани с едновременно приложение на варфарин, а някои с едновременна употреба на НСПВС (вж. точка 4.5).
5. Включително повишение на аланин аминотрансферазата [ALT], аспартат аминотрансферазата [AST] и билирубина. Тези нежелани реакции са много чести в клиничното проучване PA.3 и чести в клиничното проучване BR.21. Случаите са предимно леки до умерени по тежест, с преходен характер или свързани с чернодробни метастази.
6. Включително смъртни случаи. Рисковите фактори включват предшестващо чернодробно заболяване или едновременно лечение с хепатотоксични лекарства (вж. точка 4.4).
7. Включително смъртни случаи (вж. точка 4.4).
8. От наличните данни не може да бъде направена оценка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тeл.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

**4.9** **Предозиране**

Симптоми

Единични перорални дози ерлотиниб до 1000 mg ерлотиниб при здрави индивиди и до 1600 mg при пациенти с рак са се понасяли добре. Многократно приложение на дози от 200 mg два пъти дневно при здрави индивиди са се понасяли зле само след няколко дни на приложение. Въз основа на данните от тези проучвания, тежки нежелани реакции , като диария, обрив и вероятно повишена активност на чернодробните аминотрансферази може да възникнат при приложение на продукта в дози по-високи от препоръчителната.

Овладяване

При подозрение за предозиране, лечението с ерлотиниб трябва да се преустанови и да се започне симптоматично лечение.

1. **ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1** **Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластичен продукт, протеин киназен инхибитор,

ATC код: L01EB02

Механизъм на действие

Ерлотиниб е инхибитор на тирозин киназата на рецептора на епидермалния растежен фактор/ човешкия рецептор на епидермалния растежен фактор тип 1 (EGFR, известен и като HER1). Ерлотиниб мощно инхибира интрацелуларното фосфорилиране на EGFR. EGFR се експресира върху клетъчната повърхност на нормалните и раковите клетки. В неклинични модели инхибирането на фосфотирозина на EGFR води до клетъчна стаза и/или смърт.

EGFR мутациите могат да доведат до конститутивно активиране на сигналните пътища на анти-апоптоза и пролиферация. Мощната ефективност на ерлотиниб при блокиране на EGFR-медиираното сигнализиране при тези тумори, положителни за EGFR мутация, се отдава на здравото свързване на ерлотиниб с мястото на свързване на АТФ в мутиралия киназен домейн на EGFR. Поради блокирането на междинното сигнализиране, пролиферацията на клетките се спира и се индуцира клетъчна смърт посредством вътрешно присъщ апоптозен път. Наблюдавана е туморна регресия при модели на мишки с подсилена експресия на тези EGFR активиращи мутации.

Клинична ефикасност

Първа линия на лечение на недребноклетъчен рак на белите дробове (НДКРБД) при пациенти с EGFR активиращи мутации (ерлотиниб приложен като монотерапия)

Ефикасността на ерлотиниб като лечение от първа линия на пациенти с НДКРБД с EGFR активиращи мутации е доказана в едно рандомизирано, открито клинично изпитване фаза III (ML20650, EURTAC). Това проучване е проведено при пациенти от бялата раса с метастазирал или локално авансирал НДКРБД (стадий IIIB и IV), които не са получавали преди това химиотерапия или каквато и да е системна противотуморна терапия за своето напреднало заболяване и които имат мутации в домейна на тирозин киназата на EGFR (делеция на ексон 19 или мутация на ексон 21). Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на ерлотиниб 150 mg дневно или до 4 цикъла дублетна химиотерапия на базата на платина.

Първичната крайна точка е ПБП, оценена от изследователя. Резултатите от ефикасността са обобщени в Таблица 3.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за ПБП, оценена от изследователя в клинично изпитване

ML20650 (EURTAC) (крайна дата: април 2012 г.)





Таблица 3: Резултати от ефикасността на ерлотиниб сравнено с химиотерапия при изпитване ML20650 (EURTAC)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Eрлотиниб** | **Химио-****терапия** | **HR****(95% CI)** | **p-стойност** |
| Предварителен планиран междинен анализ (35% OП зрялост) (n=153)Крайна дата: Август 2010 |  | n=77 | n=76 |  |  |
| Първична крайна точка:Преживяемост без прогресия(ПБП, медиана в месеци)\* Оценка от изследователя \*\*Независим преглед \*\* |  9,410,4 | 5,25,4 | 0,42 [0,27-0,64]0,47 [0,27-0,78] |  p<0,0001 p=0,003 |
|  | Най-добро ниво на отговорност (CR/PR) | 54,5% | 10,5% |  | p<0,0001 |
|  | Обща преживяемост (OП) (месеци) | 22,9 | 18,8 | 0,80 [0,47-1,37] | p=0,4170 |
| Експлоративенанализ (40% OП зрялост) (n=173)Крайна дата: Януари 2011 |  | n=86 | n=87 |  |  |
| ПБП (медиана в месеци), Оценка на изследователя | 9,7 | 5,2 | 0,37 [0,27-0,54] | p<0,0001 |
| Най-добро ниво на отговорност (CR/PR) | 58,1% | 14.9% |  | p<0,0001 |
| OП (месеци) | 19,3 | 19,5 | 1,04[0,65-1,68] | p=0,8702 |
| Актуализирананализ (62% OП зрялост) (n=173)Крайна дата: Април 2012 |  | n=86 | n=87 |  |  |
| ПБП (медиана в месеци) | 10,4 | 5,1 | 0,34[0,23-0,49] | p<0,0001 |
| OП\*\*\* (месеци) | 22,9 | 20,8 | 0.93 [0,64-1,36] | p=0,7149 |

CR=пълен отговор; PR=частичен отговор

* Наблюдавано е намаление с 58% на риска от заболяване или смърт
* Обща съгласувана честота между изследователя и IRC оценка е била 70%.
* Наблюдавана е висок кросоувър при 82% от пациентите в рамото с химиотерапия, които получават допълваща теарпия с EGFR тирозин-киназен инхибитор и всички, с изключение на двама пациенти са приемали в допълнение ерлотиниб.

Поддържащо лечение на НДКРБД след първа линия химиотерапия (ерлотиниб приложен като монотерапия)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб като поддържащо лечение след първа линия на химиотерапия при НДКРБД са изследвани при едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BO18192, SATURN). Това проучване е проведено при

889 пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД, който не е прогресирал след 4 цикъла на химиотерапия на базата на платина. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на ерлотиниб 150 mg или плацебо веднъж дневно перорално до прогресия на заболяването. Първичната крайна точка на проучването е включвала преживяемост без прогресия (ПБП) при всички пациенти. Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са добре балансирани в двете рамена на лечение. Пациенти с ECOG PS > 1, значими чернодробни или бъбречни съпътстващи заболявания не са включени в проучването.

* това проучване в общата популация се наблюдава полза по отношение на първичната крайна точка на ПБП (HR= 0,71 p< 0,0001) и вторичната крайна точка ОП (HR= 0,81 p= 0,0088). Най-голяма полза обаче е наблюдавана в предварително определения експлораторен анализ при пациенти с EGFR активиращи мутации (n= 49), като е показана значителна полза по отношение на ПБП (HR=0,10, 95% CI, 0,04 до 0,25; p<0,0001) и общата преживяемост (HR от 0,83, 95% CI, 0,34 до 2,02). 67% от пациентите на плацебо в подгрупата, положителна за EGFR мутации, са получили втора и последващи линии на лечение с EGFR-ТКИ.

Проучването BO25460 (IUNO) е проведено при 643 пациенти с авансирал НДКРБД, чиито тумори нямат EGFR активираща мутация (делеция в екзон 19 или L858R мутация в екзон 21) и които не са получили прогресия на заболяването след четири цикъла на химиотерапия на базата на платина.

Целта на проучването е да се сравни общата преживяемост при първа линия на поддържаща терапия с ерлотиниб спрямо ерлотиниб, приложен по време на прогресия на заболяването. Проучването не постига първичната си крайна точка. ОП на ерлотиниб при първа линия на поддържащо лечение не е по-висока от ерлотиниб като втора линия на лечение при пациенти, при които туморите нямат EGFR активираща мутация (HR= 1,02, 95% CI, 0,85 до 1,22, p=0,82). Вторичната крайна точка ПБП не показва разлика между ерлотиниб и плацебо при поддържащо лечение (HR=0,94, 95% CI, 0,80 до 1,11; p=0,48).

Въз основа на данните от проучването BO25460 (IUNO) не се препоръчва употребата на ерлотиниб като първа линия на поддържащо лечение при пациенти без EGFR активираща мутация.

Лечение на НДКРБД след неуспех на поне една предшестваща схема на химиотерапия (ерлотиниб приложен като монотерапия)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб като втора/трета линия на лечение са доказани в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BR.21), при

731 пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД след неуспех на поне една схема на химиотерапия. Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават перорално ерлотиниб 150 mg или плацебо веднъж дневно. Крайните точки на проучването включват обща преживяемост, преживяемост без прогресиране на заболяването (ПБП), степен на отговор, продължителност на отговора, време до влошаване на симптомите, свързани с белодробния рак (кашлица, диспнея и болка), и безопасност. Първичната крайна точка е преживяемостта.

Демографските характеристики са добре балансирани между двете групи на лечение. Около две трети от пациентите са били мъже и приблизително една трета са имали в началото статус на представяне (СП) на ECOG - 2, а 9% са имали на изходно ниво СП на ECOG - 3. Деветдесет и три процента и 92% от всички пациенти в групите с ерлотиниб и плацебо съответно, са лекувани преди това със схема на лечение, съдържаща платина, а съответно 36% и 37% от всички пациенти са получили преди това терапия с таксан.

Стандартизираният рисков коефициент (HR) по отношение на смърт в групата с ерлотиниб в сравнение с групата с плацебо е 0,73 (95% CI, 0,60 до 0,87) (p = 0,001). Процентът на живите пациенти на 12-ия месец е 31,2% и 21,5%, за групата с ерлотиниб и плацебо съответно. Медианата на обща преживяемост е 6,7 месеца в групата с ерлотиниб (95% CI, 5,5 до 7,8 месеца) в сравнение с 4,7 месеца в групата с плацебо (95% CI, 4,1 до 6,3 месеца).

Ефектът по отношение на общата преживяемост е изследван при различни субпопулации пациенти. Ефектът на ерлотиниб върху общата преживяемост е подобен при пациентите с изходен СП (ECOG) от 2-3 (HR = 0,77, 95% CI 0,6-1,0) или 0-1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), мъже (HR = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) или жени (HR = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), пациенти < 65-годишна възраст (HR = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) или по-възрастни пациенти (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), пациенти с една предшестваща схема на лечение (HR = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) или с повече от една предшестваща схема на лечение (HR = 0,75, 95% CI 0,6-1,0), пациенти от бялата раса (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) или азиатци (HR = 0,61, 95% CI 0,4-1,0), пациенти с аденокарцином (HR = 0,71, 95% CI 0,6-0,9) или сквамозноклетъчен карцином (HR = 0,67, 95% CI 0,5-0,9), но не при пациенти с други хистологични находки (HR 1,04, 95% CI 0,7-1,5), пациенти в стадий IV на заболяването в момента на диагностицирането му (HR = 0,92, 95% CI 0,7-1,2) или заболяване < стадий IV в момента на диагностицирането му (HR = 0,65, 95% CI 0,5-0,8). Пациентите, които никога не са пушили, са получили много по-голяма полза от лечението с ерлотиниб (HR на преживяемост = 0,42, 95% CI 0,28-0,64) в сравнение с настоящи или бивши пушачи (HR = 0,87, 95% CI 0,71-1,05).

При 45% от пациентите с известен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е

0,68 (95% CI 0,49-0,94) при пациентите с EGFR-положителни тумори и 0,93 (95% CI 0,63-1,36) при пациентите с EGFR-отрицателни тумори (определени чрез IHC при използване на EGFR pharmDx kit, като за EGFR-отрицателни се определят тумори с под 10% оцветени туморни клетки). При останалите 55% от пациентите с неизвестен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Медианата на ПБП е 9,7 седмици в групата с ерлотиниб (95% CI, 8,4 до 12,4 седмици) в сравнение с 8,0 седмици в групата с плацебо (95% CI, 7,9 до 8,1 седмици).

Степента на обективен отговор по RECIST в групата с ерлотиниб е 8,9% (95% CI, 6,4 до 12,0). Първите 330 пациенти са оценявани централно (степен на отговор 6,2%); 401 пациенти са оценявани от изследователите (степен на отговор 11,2%).

Медианата на продължителност на отговора е 34,3 седмици, варираща от 9,7 до 57,6+ седмици. Процентът на пациенти с пълен отговор, частичен отговор или стабилно заболяване е 44,0% и 27,5%, съответно за групите с ерлотиниб и плацебо (p = 0,004).

Полза по отношение на преживяемостта с ерлотиниб е наблюдавана и при пациенти, които не са постигнали обективен туморен отговор (по RECIST). Това личи от рисковия коефициент за смъртност от 0,82 (95% CI, 0,68 до 0,99) при пациентите, чийто най-добър отговор е бил стабилизиране или прогресиране на заболяването.

Приложението на ерлотиниб е от полза по отношение на симптоматиката, като води до значително удължаване на времето до влошаване на кашлицата, диспнеята и болката в сравнение с плацебо.

* двойносляпо, рандомизирано проучване фаза III (MO22162, CURRENTS), сравняващо две дози ерлотиниб (300 mg спрямо 150 mg) при настоящи пушачи (средно 38 опаковки годишно) с локално авансирал или метастазирал НДКРБД в условията на втора линия на лечение след неуспешна химиотерапия, дозата 300 mg ерлотиниб не показва полза по отношение на PFS в сравнение с препоръчителната доза (съответно 7,00 спрямо 6,86 седмици).

Всички вторични крайни точки за ефикасност съответстват на първичната крайна точка, като не се установява разлика в ОП между пациентите, лекувани с ерлотиниб 300 mg и 150 mg дневно (HR 1,03, 95% CI 0,80 до 1,32). Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб. Въз основа на данните от проучване CURRENTS не са установени доказателства за някаква полза от по-висока доза ерлотиниб 300 mg в сравнение с препоръчителната доза 150 mg при активни пушачи.

Пациентите в това проучване не са избирани въз основа на статуса им на EGFR мутация. Вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.2.

Рак на панкреаса (приложение на ерлотиниб едновременно с гемцитабин в проучването PA.3)

Ефикасността и безопасността на ерлотиниб a в комбинация с гемцитабин като първа линия на лечение са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти с локално авансирал, неоперабилен или метастазирал рак на панкреаса. Пациентите са рандомизирани да получават ерлотиниб или плацебо веднъж дневно при непрекъсната схема на лечение плюс гемцитабин *i.v.* (1000 mg/m2, Цикъл 1 - дни 1, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 от 8-седмичен цикъл; Цикъл 2 и последващите цикли - дни 1, 8 и 15 от 4-седмичен цикъл [за одобрената доза и схема на дозиране при рак на панкреаса, вж. КХП на гемцитабин]). Ерлотиниб или плацебо са приемани перорално веднъж дневно до прогресиране на заболяването или до появата на неприемлива токсичност. Първичната крайна точка е общата преживяемост.

Изходните демографски данни и характеристики на заболяването на пациентите са били подобни в двете групи на лечение, 100 mg ерлотиниб плюс гемцитабин или плацебо плюс гемцитабин, с изключение на малко по-големия дял на жените в рамото на ерлотиниб/гемцитабин в сравнение с рамото на плацебо/гемцитабин:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изходни резултати** | **Ерлотиниб** | **Плацебо** |
| Жени | 51% | 44% |
|  |  |  |
| Изходен статус на представяне на ECOG (СП) = 0 | 31% | 32% |
|  |  |  |
| Изходен статус на представяне на ECOG (СП) = 1 | 51% | 51% |
|  |  |  |
| Изходен статус на представяне на ECOG (СП) = 2 | 17% | 17% |
|  |  |  |
| Метастазирало заболяване в началото | 77% | 76% |

Преживяемостта е оценявана в *intent-to-treat* популацията въз основа на данните за преживяемостта при проследяването. Резултатите са показани в таблицата по-долу (резултати от групата на пациентите с метастазирало и локално авансирало заболяване са получени при изследователския анализ на подгрупите).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ерлотиниб** | **Placebo** | **∆** |  |  |  |  |  |  |
| **Изход** | **(месеци)** | **(месеци)** | **(месеци)** | **СІна∆** |  | **HR** | **CI на HR** | ***p*-стойност** |  |
|  |  | Обща популация |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Медиана на обща | 6,4 | 6,0 | 0,41 | -0,54-1,64 |  |  |  |  |  |
| преживяемост |  | 0,82 | 0,69-0,98 | 0,028 |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Средна обща | 8,8 | 7,6 | 1,16 | -0,05-2,34 |  |  |
|  |  |  |  |  |
| преживяемост |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Популация с метастазирало заболяване |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Медиана на обща | 5,9 | 5,1 | 0,87 | -0,26-1,56 |  |  |  |  |  |
| преживяемост |  | 0,80 | 0,66-0,98 | 0,029 |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Средна обща | 8,1 | 6,7 | 1,43 | 0,17-2,66 |  |  |
|  |  |  |  |  |
| преживяемост |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Популация с локално авансирало заболяване |  |  |  |
| Медиана на обща | 8,5 | 8,2 | 0,36 | -2,43-2,96 |  |  |  |  |  |
| преживяемост |  | 0,93 | 0,65-1,35 | 0,713 |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Средна обща | 10,7 | 10,5 | 0,19 | -2,43-2,69 |  |  |
|  |  |  |  |  |
| преживяемост |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |





Според post-hoc анализа, пациентите с благоприятен клиничен статус в началото (слаба интензивност на болката, добро качество на живот и добър СП) могат да получат повече полза от лечението с ерлотиниб. Ползата се обуславя предимно от наличието на нисък скор на интензивност на болката.

Според post-hoc анализа, пациентите, лекувани с ерлотиниб, които получават обрив, имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не получават обрив (медиана на ОП 7,2 месеца в сравнение с 5 месеца, HR:0,61).

90% от пациентите, лекувани с ерлотиниб, развиват обрив до първите 44 дни. Медианата на времето до появата на обрива е 10 дни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ерлотиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при показанията недребноклетъчен рак на белите дробове и рак на панкреаса (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

**5.2** **Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

След перорално приложение, максимални плазмени нива на ерлотиниб се получават приблизително 4 часа след приема на пероралната доза. Проучване при нормални здрави доброволци показва абсолютна бионаличност от 59%. Експозицията след перорално приложение може да се увеличи от храната.

Разпределение

Ерлотиниб има среден видим обем на разпределение от 232 l и се разпределя в туморните тъкани при хората. В едно проучване при 4 пациенти (3 с недребноклетъчен рак на белия дроб [НДКРБД] и 1 с рак на ларинкса), получавали перорално 150 mg дневно ерлотиниб, туморните проби при оперативното отстраняване на ден 9 от лечението са показали средни концентрации на ерлотиниб в тумора 1,185 ng/g тъкан. Това отговаря на общо средно 63% (граници 5-161%) от наблюдаваните максимални плазмени концентрации в стационарно състояние. Първичните активни метаболити са присъствали в тумора в средни концентрации 160 ng/g тъкан, което отговаря на общо средно 113% (граници 88-130%) от наблюдаваните максимални плазмени концентрации в стационарно състояние. Свързването с плазмените протеини е приблизително 95%. Ерлотиниб се свързва със серумния албумин и с алфа-1 кисел гликопротеин (AAG).

Биотрансформация

При човека ерлотиниб се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Възможно е екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и 1B1 в туморната тъкан да допринася за метаболитното елиминиране на ерлотиниб.

Идентифицирани са три основни метаболитни пътища: 1) O-деметилиране на всяка странична верига или и на двете, последвано от окисление до карбоксилни киселини; 2) окисление на ацетиленовата група, последвано от хидролиза до арил карбоксилна киселина; и 3) ароматно хидроксилиране на фенил-ацетиленовата група. Първичните метаболити OSI-420 и OSI-413 на ерлотиниб, получени при O-деметилиране на всяка странична верига, са имали активност, сравнима с ерлотиниб при неклиничните тестове *in vitro* и при туморни модели *in vivo*. Те присъстват в плазмата с нива <10% от тези на ерлотиниб и показват подобни фармакокинетични свойства като ерлотиниб.

Елиминиране

Ерлотиниб се екскретира предимно под формата на метаболити чрез фекалиите (>90%), като само малко количество се елиминира през бъбреците (приблизително 9%) от пероралната доза. Под 2% от перорално приложената доза се екскретира в непроменен вид. Популационен фармакокинетичен анализ на 591 пациенти, получаващи само ерлотиниб, показва среден видим клирънс от 4,47 l/час със средна стойност на полуживот от 36,2 часа. Поради това може да се очаква, че времето за достигане на стационарна плазмена концентрация ще бъде приблизително 7-8 дни.

Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между очаквания видим клирънс и възрастта, телесното тегло, пола и етническата принадлежност на пациентите. Факторите от пациента, които корелират с фармакокинетиката на ерлотиниб, са общ серумен билирубин, AAG и тютюнопушене в момента. Повишените серумни концентрации на общия билирубин и концентрациите на AAG са свързани с намален клирънс на ерлотиниб. Клиничното значение на тези разлики е неясно. Пушачите обаче са имали увеличен клирънс на ерлотиниб. Това е потвърдено в едно фармакокинетично проучване при непушачи и пушещи в момента здрави индивиди, получавали еднократна перорална доза от 150 mg ерлотиниб. Геометричната средна стойност на Cmax е 1056 ng/ml при непушачите и 689 ng/ml при пушачите със средно съотношение за пушачи към непушачи от 65,2% (95% CI: 44,3 до 95,9, p = 0,031). Геометричната средна стойност на AUC0-inf е 18726 ng•h/ml при непушачите и 6718 ng•h/mL при пушачите със средно съотношение от 35,9% (95% CI: 23,7 до 54,3, p < 0,0001). Геометричната средна стойност на C24h е 288 ng/ml при непушачите и 34,8 ng/ml при пушачите със средно съотношение от 12,1% (95% CI: 4,82 до 30,2, p = 0,0001).

* основното проучване фаза III при НДКРБД, настоящите пушачи са постигнали най-ниска плазмена концентрация на ерлотиниб в стационарно състояние 0,65 µg/ml (n = 16), което е приблизително два пъти по-малко от бивши пушачи или пациенти, които никога не са пушили (1,28 µg/ml, n = 108). Този ефект се придружава от 24-процентно повишение на привидния плазмен клирънс на ерлотиниб. В едно проучване фаза I с покачващи се дози при пациенти с НДКРБД, които са настоящи пушачи, фармакокинетичните анализи в стационарно състояние показват пропорционално на дозата увеличение на експозицията на ерлотиниб, когато дозата на ерлотиниб се е повишила от 150 mg до максималната поносима доза от 300 mg. Минималните плазмени концентрации в стационарно състояние при доза от 300 mg при настоящи пушачи в това проучване са били 1,22 µg/ml (n = 17). Вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 and 5.1.

Въз основа на резултатите от фармакокинетичните проучвания настоящите пушачи трябва да се посъветват да преустановят пушенето, докато се лекуват с ерлотиниб, тъй като в противен случай плазмените концентрации може да се намалят.

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ наличието на опиат изглежда увеличава експозицията с около 11%.

Проведен е втори популационен фармакокинетичен анализ, който включва данни за ерлотиниб от 204 пациенти с рак на панкреаса, които са получавали ерлотиниб плюс гемцитабин. Този анализ показва, че ковариантите, които имат отношение към клирънса на ерлотиниб при пациентите от панкреатичното проучване, са подобни на тези, наблюдавани в предишния фармакокинетичен анализ при прилагане само на едно лекарство. Не са установени нови ковариантни ефекти. Едновременното приложение на гемцитабин няма ефект върху плазмения клирънс на ерлотиниб.

*Педиатрична популация*

Не са провеждани специфични проучвания при педиатрични пациенти.

*Популация в старческа възраст*

Не са провеждани специфични проучвания при пациенти в старческа възраст.

*Чернодробно увреждане*

Ерлотиниб се елиминира предимно чрез черния дроб. При пациенти със солидни тумори и с умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh скор 7-9) геометричната средна стойност на AUC0-t и Cmax на ерлотиниб е съответно 27 000 ng•h/ml и 805 ng/ml, в сравнение с

29 300 ng•h/ml и 1 090 ng/ml при пациенти с нормална чернодробна функция, включително и при пациенти с първичен рак на черния дроб или чернодробни метастази. Въпреки че стойността на C max е статистически значимо по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане, тази разлика не се счита клинично значима. Няма данни относно влиянието на тежка чернодробна дисфункция върху фармакокинетиката на ерлотиниб. При популационния фармакокинетичен анализ повишените серумни концентрации на общия билирубин са били свързани с по-бавна скорост на клирънс на ерлотиниб.

*Бъбречно увреждане*

Ерлотиниб и неговите метаболити не се екскретират в значително количество през бъбреците, като под 9% от еднократната доза се екскретира с урината. При популационния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между клирънса на ерлотиниб и креатининовия клирънс, но няма данни за пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

**5.3** **Предклинични данни за безопасност**

Ефектите при хронично третиране, наблюдавани при най-малко един животински вид или

проучване, включват ефекти върху роговицата (атрофия, улцерация), кожата (фоликуларна

дегенерация и възпаление, зачервяване и алопеция), яйчниците (атрофия), черния дроб

(чернодробна некроза), бъбреците (бъбречна папиларна некроза и дилатация на тубулите) и на

стомашно-чревния тракт (забавено изпразване на стомаха и диария). Броят на червените кръвни

клетки е бил намален, а на белите кръвни клетки, предимно неутрофилите – увеличен.

Наблюдавано е повишение на ALT, AST и билирубин, свързано с третирането. Тези находки са

наблюдавани при експозиция доста под клинично значимата.

От начина на действие на ерлотиниб може да се заключи, че той може да бъде потенциален тератоген. Данни от тестовете за репродуктивна токсичност върху плъхове и зайци в дози, близки до максимално поносимите и/или дози, токсични за майката, са показали репродуктивна токсичност (ембриотоксичност при плъхове, ембрионална резорбция и фетотоксичност при зайци) и увреждане на развитието (намаление на растежа на малките и на преживяемостта при плъхове), но продуктът няма тератогенен ефект и не уврежда фертилитета. Тези находки са наблюдавани при клинично значима експозиция.

Ерлотиниб не е показал генотоксичен ефект при конвенционалните проучвания за генотоксичност. Двугодишните проучвания за карциногенност с ерлотиниб, проведени върху

плъхове и мишки са отрицателни до експозиции, надхвърлящи терапевтичната експозиция при човека (съответно до 2 и 10 пъти по-висока, въз основа на Cmax и/или AUC).

При плъхове е наблюдавана лека фототоксична кожна реакция след облъчване с UV лъчи.

1. **ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1** **Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката

лактоза монохидрат

микрокристална целулоза и калциев хидрогенфосфат, безводен

натриев нишестен гликолат

силициев диоксид, колоиден, безводен

микрокристална целулоза (Е460)

натриев лаурилсулфат

магнезиев стеарат (E470 b)

Обвивка на таблетката

хипромелоза (E464)

хидроксипропил целулоза (E463)

титанов диоксид (E171)

макрогол

**6.2** **Несъвместимости**

Неприложимо

* 1. **Срок на годност**

3 години

**6.4** **Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

**6.5** **Вид и съдържание на опаковката**

oPA/Al/PVC/Al блистери.

Картонени кутии, съдържащи 30 таблетки.

**6.6** **Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

1. **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alkaloid-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče, Словения

тел.: + 386 1 300 42 90

факс: + 386 1 300 42 91

имейл: info@alkaloid.si

1. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Фоклерос 100 mg филмирани таблетки Рег. №20220137

Фоклерос 150 mg филмирани таблетки Рег. №20220138

1. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09.05.2022

Дата на последно подновяване:

1. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2022