

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TARSİNİB 150 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 150 mg erlotinibe eşdeğer miktarda 163,92 mg erlotinib hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir).....106,28 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, bikonveks, yuvarlak film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:

TARSİNİB'in, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen exon 19 delesyonu ve/veya exon 21 (L858R) mutasyonu, akredite bir laboratuvarında gösterilen, metastatik non-skumöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde ve yukarıda tanımlanan mutasyon ve delesyonu olan non-skumöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında bir basamak kemoterapi sonu progresyonunda ikinci basamak tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama kanser tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Standart doz:

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

İleri veya metastatik evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) olan birinci basamak kemoterapi almamış hastalarda TARSİNİB tedavisine başlamadan önce EGFR mutasyon testi yapılmalıdır.

Önerilen günlük TARSİNİB dozu yemeklerden en az bir saat önce veya en az iki saat sonra alınmak üzere 150 mg'dır. Günlük maksimum 150 mg dozunda kullanılabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

CYP3A4 substratları ve düzenleyicileri ile eş zamanlı kullanımında doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Doz ayarlaması gerektiğinde, dozu 50 mg'lık adımlarla düşürmeniz tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Karaciğer yetmezliği:

Erlotinib birincil olarak karaciğer aracılığıyla metabolize edilir ve safra ile itrah edilir. Hafif derece karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh skoru 7-9) olan hastalar karaciğer fonksiyonu yeterli olan hastalar ile karşılaştırıldığında, erlotinib atılımı benzer olmasına rağmen, karaciğer yetmezliği olan hastalarda TARSİNİB uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Eğer ciddi advers olaylar gelişirse, doz azaltımı veya TARSİNİB'e ara verilmesi düşünülmelidir. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4.ve 5.2.). Total bilirubini normal üst limitten 3 kat yüksek olan hastalarda TARSİNİB kullanılmamalıdır.

TARSİNİB ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer transaminazlarında asemptomatik artışlar gözlenmiştir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalara TARSİNİB uygulanırken karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.

Aşağıdaki durumlarda TARSİNİB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir;

Tedavi öncesi değerleri normal limitler dışında ise, total bilirubinin iki katına çıkması ve/veya transaminazların üç katına çıkması gibi karaciğer fonksiyonlarında değişiklikler ortaya çıkarsa, TARSİNİB tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde istenmeyen değişimlerin görülmesi durumunda, laboratuvar bulgularının daha ağırlaşması beklenmeden, tedaviye ara verilmesi ve/veya sık yapılan karaciğer fonksiyon testleri ile izlemek koşuluyla doz azaltımı düşünülmelidir.

Tedavi öncesi değerleri normal olan hastalarda total bilirubin normal üst limitin 3 katının üstüne ve/veya transaminazlar normal üst limitin 5 katının üstüne çıkarsa TARSİNİB tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4., 4.8.ve 5.2.).

TARSİNİB'inn pazarlama sonrası kullanımı süresince, seyrek olarak karaciğer yetmezliği vakaları (bazıları ölümcül olabilen) bildirilmiştir. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon (transaminazlar, bilirubin ve alkalen fosfataz) testlerinin yapılması tavsiye edilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler şiddetli ise, TARSİNİB tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Orta derece karaciğer yetmezliğinde dozun azaltılması, ileri derece karaciğer yetmezliğinde ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Doz ayarlaması gerektiğinde, dozun 50 mg'lık adımlarla düşürülmesi tavsiye edilmektedir.

Böbrek yetmezliği:

TARSİNİB'in güvenlilik ve etkililiği böbrek bozukluğu bulunan hastalarda (serum kreatinin konsantrasyonu $>1,5 \times$ normal üst sınır) araştırılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.2.).

Hipokalemi ile birlikte veya olmaksızın, akut renal yetmezliği vakaları (bazıları ölümcül olabilen) bildirilmiştir. Bazıları eşzamanlı kemoterapi uygulaması ile iç içe girerken, bazıları da diyare, kusma ve/veya iştahsızlığa bağlı sekonder dehidratasyon sonucu olmuştur.

Dehidratasyon durumunda, özellikle böbrek yetmezliği için eşlik eden risk faktörleri (örneğin; önceden varolan böbrek hastalığı, böbrek hastalığına sebep olan ilaç tedavileri veya medikal koşullar, ilerlemiş yaş dahil diğer tedavi öncesi koşullar) bulunan hastalarda, TARSİNİB tedavisi kesilmelidir ve hastayı yoğun bir şekilde rehidrate etmek için gerekli önlemler alınmalıdır. Dehidratasyon riskindeki hastalarda, böbrek fonksiyonlarının ve serum elektrolitlerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Orta derece böbrek yetmezliğinde dozun azaltılması, ileri derece böbrek yetmezliğinde ise dozun kesilmesi gerekmektedir. Doz ayarlaması gerektiğinde, dozu 50 mg'lık adımlarla düşürmeniz tavsiye edilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

TARSİNİB'in güvenlilik ve etkililiği 18 yaşın altındaki hastalarda araştırılmamıştır. Pediyatrik popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

TARSİNİB'in güvenlilik ve etkililiği yaşlı hastalarda araştırılmamıştır.

Sigara içenler:

Sigara içmenin erlotinib maruziyetini %50-60 azalttığı gösterilmiştir. Halihazırda sigara içen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında tolere edilebilen maksimum TARSİNİB dozu 300 mg'dır. Sigara içmeye devam eden hastalarda, tavsiye edilen başlangıç dozlarından daha yüksek bir dozun etkililiği ve uzun dönem güvenliliği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2). Dolayısıyla, sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde erlotinib plazma konsantrasyonlarının düşük olması sebebiyle, halihazırda sigara içenlerin sigarayı bırakması önerilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

TARSİNİB, erlotinib veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

EGFR mutasyon durumunun saptanması:

Hastanın EGFR mutasyonu durumu değerlendirilirken, yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçların önüne geçilmesi için valide edilmiş ve sağlam bir metodun seçilmesi önemlidir.

Sigara içenler:

Sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde erlotinib plazma konsantrasyonlarının düşük olması sebebiyle, halihazırda sigara içenlerin sigarayı bırakması önerilmelidir. Konsantrasyondaki düşüş derecesinin klinik olarak anlamlı olması beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.5). Sigaranın erlotinib etkinliğini azaltması nedeniyle, TARSİNİB'in sigara ile birlikte kullanılmaması önerilir.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisi için erlotinib almakta olan hastalarda çok seyrek olarak, bazıları ölümcül olabilen, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) benzeri olgular bildirilmiştir. KHDAK'deki BR.21 isimli pivotal randomize plasebo kontrollü faz III çalışmasında ciddi interstisyel akciğer hastalığı benzeri olguların görülme sıklığı plasebo ve erlotinib gruplarında %0,8 olmuştur. KHDAK'deki BR.21 isimli pivotal randomize plasebo kontrollü faz III çalışmasında ciddi interstisyel akciğer hastalığı benzeri olguların görülme sıklığı plasebo ve erlotinib gruplarında %0,8 olmuştur. KHDAK için randomize kontrollü klinik çalışmaların (kontrol grubu olmaması nedeniyle faz I ve tek kollu faz II çalışmaları hariç) meta analizinde, İAH benzeri olguların insidansı erlotinib grubunda %0,9 ve kontrol gruplarındaki hastalarda %0,4 olmuştur. İnterstisyel akciğer hastalığı benzeri olgu bulunduğu şüphe edilen hastalarda bildirilen tanılara bazı örnekler, pnömoni, radyasyon pnömonisi, aşırı duyarlılık pnömonisi, interstisyel pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, obliteratif bronşiyolit, pulmoner fibrozis, akut solunum sıkıntısı sendromu, akciğer infiltrasyonu, alveolit'tir. Bu interstisyel akciğer hastalığı benzeri olgular erlotinib tedavisine başladıktan birkaç gün sonra ile birkaç ay arasında ortaya çıkmıştır. Olguların çoğuna eş zamanlı veya öncesindeki kemoterapi, öncesinde radyoterapi, daha önceden mevcut olan parankimal akciğer hastalığı, metastatik akciğer hastalığı veya pulmoner enfeksiyonlar gibi, tabloyu karıştıran veya katkıda bulunan unsurlar eşlik etmiştir. Japonya'da yapılan çalışmalarda daha yüksek interstisyel akciğer hastalığı insidansı (%1,5 mortalite oranı ile yaklaşık olarak %5) görülmüştür.

Dispne, öksürük ve ateş gibi ani başlangıçlı yeni ve/veya ilerleyici açıklanamayan pulmoner semptomlar gelişen hastalarda, TARSİNİB tedavisi tanısal değerlendirmeler tamamlanana dek kesilmelidir. İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı konacak olursa, TARSİNİB tedavisine devam edilmemeli ve gereken uygun tedaviye başlanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.8).

Diyare, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği:

Erlotinib kullanmakta olan hastaların yaklaşık %50'sinde fatal sonucu olan çok ciddi vakalar da dahil olmak üzere diyare gözlenmiş olup, orta ve şiddetli diyarenin loperamid ile tedavi edilmesi gerekir. Bazı olgularda dozun düşürülmesi gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda 50 mg'lik adımlar şeklinde doz düşürülmesi yapılmıştır. 25 mg'lik adımlar şeklinde doz azaltma üzerine çalışılmamıştır. Şiddetli veya inatçı diyare, bulantı, iştahsızlık ve

dehidratasyon ile birlikte kusma görülmesi halinde TARSİNİB tedavisi kesilmeli ve dehidratasyonu tedavi etmek için gerekli önlemler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Hipokalemi ve akut renal yetmezliği vakaları (bazıları ölümcül olabilen) seyrek olarak bildirilmiştir. Bazı renal yetmezlikler eşzamanlı kemoterapi uygulaması ile iç içe girerken, bazıları da diyareye, kusma ve/veya iştahsızlığa bağlı dehidratasyona sekonder olmuştur. Daha şiddetli veya inatçı diyare vakalarında veya dehidratasyona yol açan vakalarda, özellikle kötüleştiren risk faktörü (beraber kullanılan ilaçlar, semptomlar veya hastalıklar veya ileri yaş dahil diğer yatkınlık durumları) bulunan hasta gruplarında, TARSİNİB tedavisi kesilmelidir ve hastayı intravenöz olarak yoğun bir şekilde rehidrate etmek için gerekli önlemler alınmalıdır. Ek olarak, dehidratasyon riskindeki hastalarda, böbrek fonksiyonları ve potasyum dahil serum elektrolitleri periyodik olarak izlenmelidir.

Hepatit, hepatik bozukluk:

Erlotinib tedavisi sırasında, ölümcül de olabilen seyrek hepatik bozukluk vakaları bildirilmiştir. Karışıklığa neden olan faktörler önceden var olan karaciğer hastalığı veya eşlik eden hepatotoksik medikasyonları içermektedir. Bu yüzden, bu hastalarda periyodik karaciğer fonksiyon testleri düşünülmelidir. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler ciddi olduğunda TARSİNİB dozlamasına ara verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). TARSİNİB'in ciddi hepatik disfonksiyonu olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Gastrointestinal perforasyon:

TARSİNİB kullanan hastalarda yaygın olmayan (bazı vakalarda ölümle sonuçlanabilen) şekilde görülen gastrointestinal perforasyonun gelişme riski yüksektir. Antianjiyogenik ilaçlar, kortikosteroid, NSAİİ ve/veya taksan bazlı kemoterapi ile eşzamanlı tedavi alan veya daha önceden peptik ülserasyon veya divertiküler hastalık geçmişi olan hastalarda risk yüksektir. Gastrointestinal perforasyon gelişen hastalarda, TARSİNİB tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Büllöz veya ekfoliyatif deri hastalıkları:

Steven Johnson sendromu/toksik epidermal nekrolizi işaret eden çok seyrek vakaları içeren, bazıları ölümcül olabilen büllöz, kabartılı ve ekfoliyatif deri rahatsızlıkları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar ciddi büllöz, kabartılı ve ekfoliyatif deri rahatsızlıkları geliştirirse, TARSİNİB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir. Büllöz ve ekfoliyatif deri rahatsızlıkları bulunan hastalar deri enfeksiyonuna karşı test edilmeli ve lokal tedavi kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.

Oküler hastalıklar:

Pazarlama sonrası nadiren ciddi keratit ve ülseratif keratit vakaları raporlanmıştır. Göz enflamasyonu, lakrimasyon, ışığa hassasiyet, bulanık görme, gözde ağrı ve/veya kızarıklık gibi akut ya da kötüleşen keratit oluşumuna işaret eden semptomların görülmesi halinde derhal göz hekimine başvurulmalıdır. Eğer ülseratif keratit teşhis edilmişse TARSİNİB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir. Eğer keratit teşhis edilmişse tedaviye devam edilmesinin risk-yarar değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır. TARSİNİB keratit, ülseratif keratit ve şiddetli göz kuruluğu öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Kontakt lens,

keratit ve ülserasyon için risk faktörüdür. TARSİNİB kullanımı sırasında çok seyrek korneal perforasyon veya ülserasyon vakaları bildirilmiştir. Korneal perforasyon ve ülserasyon için risk faktörleri; kirpik değişiklikleri, keratokonjuntivit siccayı içeren diğer oküler hastalıklar ve kontakt lens kullanımıdır. (Bkz. Bölüm 4.8).

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim:

CYP3A4'ün potent indükleyicileri erlotinib'in etkililiğini azaltabilirken CYP3A4'ün potent inhibitörleri toksisitede artışa yol açabilir. Bu tip ajanlarla birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5)

Diğer etkileşim şekilleri:

pH 5'in üzerinde erlotinibin çözünürlüğü düşmektedir. Proton pompası inhibitörleri, H2 antagonistleri ve antasidler gibi üst gastro-intestinal sistemin pH'sını değiştiren tıbbi ürünler, erlotinibin çözünürlüğünü dolayısıyla biyoyararlanımını değiştirebilir. Bu ürünlerle birlikte kullanıldığında TARSİNİB dozunun artırılması, maruziyet düşüşünü telafi etmeyecektir. Erlotinibin proton pompası inhibitörleriyle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Erlotinibin, H2 antagonistleri ve antasidlerle birlikte kullanımındaki etki bilinmemektedir, ancak düşük biyoyararlanım beklenmektedir. Dolayısıyla, bu kombinasyonların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). TARSİNİB tedavisi sırasında antasid kullanımı gerekliyse, günlük TARSİNİB dozundan en az 4 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Diğer:

TARSİNİB, daha önce herhangi bir EGFR yolağı inhibitörü kullanmış hastalarda kullanılmaz.

Yardımcı maddeler:

TARSİNİB, laktoz monohidrat içerir. Sonuç olarak, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu sorunları olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Erlotinib ve diğer CYP substratları:

Erlotinib CYP1A1'in potent bir inhibitörü, CYP3A4 ve CYP2C8'in orta derecede inhibitörü ve *in vitro* UGT1A1 ile glukoronidasyonun güçlü bir inhibitörüdür. CYP1A1'in güçlü inhibisyonunun fizyolojik bağlamı CYP1A1'in insan dokularında çok sınırlı ekspresyonu sebebiyle bilinmemektedir.

Erlotinib, CYP1A2'nin orta düzey inhibitörü olan siprofloksasin ile birlikte uygulandığında, erlotinibe maruz kalma [EAA] %39 oranda anlamlı düzeyde artmış, öte yandan maksimum konsantrasyon (Cmaks) seviyelerinde anlamlı herhangi bir değişim bulunmamıştır. Benzer şekilde, aktif metabolite maruz kalma sırasıyla EAA ve Cmaks seviyeleri için yaklaşık %60

ve %48 oranında artmıştır. Söz konusu artışların klinik anlamı saptanmamıştır. Siprofloksasin veya güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn. fluvoksamin) erlotinib ile kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Erlotinib kaynaklı advers reaksiyonların gözlenmesi halinde, erlotinibin dozu azaltılabilir.

Erlotinib'in ön tedavisi veya eşzamanlı uygulaması, prototip CYP3A4 substratları midazolam ve eritromisinin klerensini değiştirmemiştir, ancak midazolamın oral biyoyararlanımını %24'e kadar azalttığı görülmüştür. Başka bir klinik çalışmada, erlotinibin eşzamanlı uygulanan CYP3A4/2C8 substratı paklitakselin farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle diğer CYP3A4 substratlarının klerensi ile anlamlı etkileşimlerin olması pek mümkün değildir.

Glukoronidasyonun inhibisyonu, UGT1A1'in substratları olan ve yalnızca bu yolla atılan tıbbi ürünlerle etkileşimlere neden olabilir. Düşük UGT1A1 ekspresyon seviyeleri bulunan veya genetik glukoronidasyon bozukluklarına (örn. Gilbert hastalığı) sahip olan hastalar, artmış bilirubin serum konsantrasyonu ortaya koyabilir ve bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Erlotinib insanlarda karaciğerde hepatik sitokromlar, birincil olarak CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP1A2 ile metabolize edilmektedir. Ekstrahepatik metabolizma barsakta CYP3A4 ile, akciğerde CYP1A1 ile ve tümör dokusunda CYP1B1 tarafından gerçekleştirilir. Bu enzimler tarafından metabolize edilen veya bu enzimlerin inhibitörü veya indükleyicisi olan ilaçlarla potansiyel etkileşimler ortaya çıkabilir.

CYP3A4 aktivitesinin potent inhibitörleri, erlotinib metabolizmasını azaltır ve erlotinib plazma konsantrasyonlarını arttırmaları. CYP3A4 metabolizmasının ketokonazol ile inhibisyonu (5 gün süreyle, ağızdan günde iki kez 200 mg) artmış bir erlotinibe maruz kalma (medyan erlotinib maruziyetinde %86 artış [EAA - eğri altı alan]) ve yalnızca erlotinibe kıyasla C_{max} değerinde %69'luk bir artışa yol açmıştır. Bu nedenle, erlotinib azol antifungalleri (başka deyişle ketakonazol, itrakonazol, vorikonazol) protez inhibitörleri, eritromisin veya klaritromisin gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Gerekli ise, özellikle toksisite görülüyorsa, erlotinib dozu azaltılmalıdır.

CYP3A4 aktivitesinin güçlü indükleyicileri, erlotinib metabolizmasını artırır ve erlotinib plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde düşürürler. Bir klinik çalışmada erlotinib ve güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin (7 gün süreyle, ağızdan günde 1 kez 600 mg) eşzamanlı kullanımı medyan erlotinib EAA seviyelerinde %69'luk düşüşe ile sonuçlanmıştır. Rifampisin 450 tek erlotinib dozu ile eşzamanlı uygulaması, erlotinibe ortalama maruz kalma seviyesini (EAA) rifampisin tedavisi olmaksızın uygulanan tek doz 150 mg erlotinib dozu ile gözlenen seviyenin %57,5'i ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle, erlotinib'in CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır. Erlotinib'in rifampisin gibi güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ile eşzamanlı uygulanması gerektiği hastalarda güvenlik (böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve serum elektrolitleri dahil) yakından izlenerek dozda 300 mg'a kadar artış yapılması değerlendirilmelidir ve 2 haftadan

uzun süreyle iyi tolere edilmesi halinde, yakın güvenlilik izlemesi ile 450 mg'a kadar bir artış daha yapılması dikkate alınabilir. Örneğin fenitoin, karbamazepin, barbitüratlar veya St. John's Wort (*hypericum perforratum*) gibi diğer indükleyicilerle de maruz kalma düzeyinde azalma oluşabilir. Söz konusu etkin maddeler erlotinib ile kombine edildiğinde dikkat edilmelidir. Mümkün olduğu zamanlarda güçlü CYP3A4 indükleyici aktivitesi bulunmayan alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Erlotinib ve kumarin türevi antikoagülanlar:

Erlotinib alan hastalarda yükselmiş Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR - International Normalized Ratio) ve bazı durumlarda öldürücü bulunmuş kanama olgularına sebep olan varfarin dahil kumarin türevi antikoagülanlar ile etkileşimler bildirilmiştir. Kumarin türevi antikoagülan ilaçları kullanmakta olan hastalar protrombin zamanı veya INR değişiklikleri açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Erlotinib ve statinler:

Erlotinib ile bir statin kombinasyonu, seyrek görülen rabdomiyoliz dahil statin kaynaklı miyopati potansiyelini artırabilir.

Erlotinib ve sigara kullanan hastalar:

Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasının sonuçları sigara kullananlarda erlotinib uygulaması sonrasında EAA_{inf}, C_{maks} ve plazma konsantrasyonunda sigara kullanmayanlara kıyasla 24 saatte sırasıyla anlamlı 2,8-, 1,5- ve 9-katı azalma olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle halihazırda sigara içmekte olan hastalar erlotinib ile tedavi başlatılmadan önce mümkün olan en kısa sürede sigarayı bırakmaları için teşvik edilmelidir, çünkü aksi takdirde plazma erlotinib konsantrasyonları azalmaktadır. Azalan maruziyetin klinik etkisi resmi olarak araştırılmamıştır ancak azalan maruziyetin klinik olarak anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

Erlotinib ve p-glikoprotein inhibitörleri

Erlotinib, P-glikoprotein etkin maddesi taşıyıcısı için bir substrattır. Pgp inhibitörleri (mesela siklosporin ve verapamil) ile eşzamanlı uygulama erlotinib dağılımını ve/veya eliminasyonunu değiştirebilir. Bu etkileşimin sonucunda, mesela MSS toksisitesi açısından neler olduğu saptanmamıştır. Bu tür durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Erlotinib ve pH değiştiren tıbbi ürünler:

Erlotinib 5'ten yüksek pH seviyesinde çözünürlükte azalma ile karakterizedir. Üst sindirim kanalının pH'sını değiştiren ilaçlar, erlotinib çözünürlüğünü ve buna bağlı olarak biyoyararlanımını değiştirebilir. Erlotinibin bir proton pompası inhibitörü olan omeprazol ile birlikte uygulanması erlotinib maruziyetini [EAA] ve maksimum konsantrasyonunu [C_{maks}] sırasıyla %46 ve %61 azaltmıştır. T_{maks} ve yarı ömründe herhangi bir değişiklik olmamıştır. Erlotinib ve bir H₂-reseptör antagonisti olan ranitidinin 300 mg'ı ile beraber kullanılması, erlotinibe maruz kalmayı [EAA] ve C_{maks}'ı sırasıyla %33 ve %54 oranında azaltmıştır. Bu tip ajanlarla eşzamanlı uygulandığında erlotinib'in dozunun arttırılmasının maruz kalmadaki bu kaybı telafi etmesi pek mümkün değildir. Bununla birlikte, erlotinib 150 mg günde iki

kere, ranitidinden 2 saat önce veya 10 saat sonrasında ayrı saatlere bölünerek kullanılırsa, erlotinib maruziyeti [EAA] ve Cmaks sırasıyla sadece %15 ve %17 oranında azalmıştır. Antasitlerin erlotinib emilimi üzerindeki etkisi araştırılmamıştır, ancak emilim bozularak plazma seviyelerinde düşüşe yol açabilir. Özet olarak, erlotinibin proton pompası inhibitörleri ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Erlotinib ile tedavi sırasında antasitlerin kullanımı düşünülüyorsa, bu ilaçların erlotinib'in günlük dozundan en az 4 saat önce veya 2 saat sonra alınması gerekir. Ranitidin kullanımı düşünülüyorsa, ayrı saatlere bölünerek kullanılmalı, başka deyişle erlotinib ranitidin dozu alındıktan en az 2 saat önce veya 10 saat sonra alınmalıdır.

Erlotinib ve Gemsitabin:

Bir Faz Ib çalışmada, gemsitabinin erlotinib farmakokinetiği üzerinde anlamlı herhangi bir etkisine veya erlotinibin gemsitabin farmakokinetiği üzerinde anlamlı herhangi bir etkisine rastlanmamıştır.

Erlotinib ve Karboplatin/Paklitaksel ile etkileşim:

Erlotinib, platin konsantrasyonlarını artırır. Bir klinik çalışmada karboplatin ve paklitaksel ile birlikte erlotinib kullanımı, toplam platin EAA0-48 değerinde %10,6'lık bir artışa yol açmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, bu farkın klinik açıdan önemli olduğu düşünülmektedir. Klinik uygulamada karboplatin maruziyetini artıran, böbrek yetmezliği gibi diğer kofaktörler olabilir. Erlotinib farmakokinetiği üzerine karboplatin veya paklitakselin anlamlı etkisi bulunmamaktadır.

Erlotinib ve Kapesitabin:

Kapesitabin, erlotinib konsantrasyonlarını artırabilir. Tek ajan olarak erlotinib uygulanan çalışmadan elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, kapesitabin ile birlikte uygulanan erlotinib çalışmasında, erlotinib EAA'sı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır ve Cmaks düzeyi sınırdan bir artış göstermektedir. Kapesitabin farmakokinetiği üzerinde erlotinibin anlamlı etkisi bulunmamaktadır.

Erlotinib ve proteazom inhibitörleri:

Çalışma mekanizmasına bağlı olarak, bortezomib dahil proteazom inhibitörlerinin erlotinib gibi EGFR inhibitörlerinin etkisini değiştirmesi beklenebilir. Bu değişim, proteazomdan EGFR degradasyonunu gösteren sınırlı klinik veriler ve prelinik çalışmalarla desteklenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

TARSİNİB'in 18 yaşın altındaki hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık potansiyeline sahip kadınların TARSİNİB kullanırken gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmaları gereklidir. Tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra iki hafta süreyle daha, yeterli doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda TARSİNİB kullanımı ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar teratojenisite veya abnormal parturisyon ile ilgili bir sonuç göstermemiştir. Buna karşın, gebelik üzerinde olası bir advers olay, tavşan ve sıçanlarda artan embriyo/fetal letalite görüldüğünden (bkz. Bölüm 5.3), gözardı edilememektedir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. TARSİNİB gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda tedavi, ancak anne için beklenen faydaların, fetus için doğabilecek risklerden açıkça daha üstün olması halinde sürdürülmelidir.

Laktasyon dönemi

Erlotinibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bebek için potansiyel zarar göz önüne alınarak, anneler TARSİNİB kullanırken emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda fertilite bozukluğu görülmemiştir. Ancak, hayvanlardaki çalışmalar, üreme parametreleri üzerinde etkileri olduğu gösterildiğinden fertilite üzerine advers etkiler göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır; bununla beraber erlotinib mental yeteneklerde zayıflama ile ilişkili değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

(erlotinib, monoterapi olarak kullanılır.)

Randomize, çift-kör bir çalışmada (BR.21; erlotinib ikinci seçenek tedavi olarak uygulanmıştır), döküntü (%75) ve diyare (%54) en yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar olmuştur. Çoğu şiddet açısından evre 1 veya evre 2 düzeyinde olmuş ve müdahaleye gerek kalmaksızın düzelmişlerdir. Evre 3/4 döküntü ve diyare erlotinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %9'unda ve %6'sında ortaya çıkmıştır ve her biri hastaların %1'inin çalışmadan ayrılması ile sonuçlanmıştır. Döküntü ve diyare için hastaların sırasıyla %6 ve %1'inde doz düşüşüne ihtiyaç olmuştur. BR.21 çalışmasında, döküntünün başlamasına kadar geçen

medyan süre 8 gün ve diyarenin başlamasına kadar geçen medyan süre 12 gün olarak bulunmuştur.

Genel olarak, döküntü gün ışığı alan bölgelerde ortaya çıkabilen veya kötüleşebilen hafif veya orta şiddette eritematöz ve papulopustüler döküntü olarak kendini belli etmektedir. Gün ışığına maruz kalan hastalarda, koruyucu giysiler ve/veya güneş koruyucu preparat (örn. mineral içeren) kullanımı önerilebilir.

BR.21 pivot çalışmasında erlotinib ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna göre daha sık (≥ 3) ve erlotinib grubunda hastaların en az %10'unda ortaya çıkan advers reaksiyonlar Ulusal Kanser Enstitüsü - Ortak Toksisite Kriterleri (NCI-CTC) Derecesine göre Tablo 1'de özetlenmektedir.

İstenmeyen etkileri sıklıklarına göre sıralamak için şu terimler kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 1: BR.21 temel çalışmasında çok yaygın (en az hastaların %10'unda) gözlenen AİR'leri

	Erlotinib N=485			Plasebo N=242		
NCI-CTC Evresi	Tüm evreler	3	4	Tüm evreler	3	4
MedDRA tercih edilen terimi	%	%	%	%	%	%
Herhangi bir advers etki görülen toplam hasta	99	40	22	96	36	22
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Enfeksiyon*	24	4	0	15	2	0
Metabolizma ve beslenme bozuklukları Anoreksi	52	8	1	38	5	<1
Göz hastalıkları Konjunktivit	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar Dispne	41	17	11	35	15	11
Öksürük	33	4	0	29	2	0
Gastrointestinal hastalıklar Diyare**	54	6	<1	18	<1	0
Bulantı	33	3	0	24	2	0

Kusma	23	2	<1	19	2	0
Stomatit	17	<1	0	3	0	0
Karın ağrısı	11	2	<1	7	1	<1
Deri ve deri altı doku bozuklukları						
Döküntü***	75	8	<1	17	0	0
Kaşıntı	13	<1	0	5	0	0
Cilt kuruluğu	12	0	0	4	0	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						
Halsizlik	52	14	4	45	16	4

* Nötropeni ile birlikte olan veya olmayan ciddi enfeksiyonlar pnömoni, sepsis ve deri altı dokusu iltihabını içermektedir.

** Dehidrasyon, hipokalemi ve renal yetmezliğe yol açabilir.

*** Dermatit akneiform dahil döküntü

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü BO18192 (SATURN) ve BO25460 (IUNO) faz III çalışmalarında erlotinib birinci basamak kemoterapiden sonra idame tedavisi olarak uygulanmıştır. Bu çalışmalarda toplamda 1532 olan ileri, reküren veya metastatik KHDAK hastasında birinci basamak standart platinum temelli kemoterapiyi takiben yapılmıştır. Yeni güvenlik sinyalleri tespit edilmemiştir.

BO18192 ve BO25460 çalışmalarında erlotinib ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen advers reaksiyonlar döküntü ve diyare olmuştur (bkz. Tablo 2). İki çalışmada da 4. dereceden döküntü veya diyare görülmemiştir. BO18192 çalışmasında döküntü görülen hastaların %1'inde ve diyare görülen hastaların %1'inden azında erlotinib tedavisi sonlandırılmışken BO25460 çalışmasında döküntü veya diyare nedeniyle tedavisine ara verilen bir hasta olmamıştır. Hastalarda, BO18192 çalışmasında doz modifikasyonu (kesme veya azaltma) ihtiyacı döküntü nedeniyle %8,3 ve diyare nedeniyle %3 olmuşturken BO25460 çalışmasında hastaların %5,6'sında döküntü nedeniyle ve %2,8'inde diyare nedeniyle doz modifikasyonu gerekmiştir.

Tablo 2: BO18192 (SATURN) ve BO25460 (IUNO) çalışmalarında en sık görülen advers reaksiyonlar

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Erlotinib n=433	Plasebo n=445	Erlotinib n=322	Plasebo n=319
	%	%	%	%
<i>Döküntü, tüm dereceler</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
Derece 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Diyare, tüm dereceler</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
Dereceler 3	1,8	0	2,5	0,3

*Güvenlilik analizi popülasyonu

154 hastada yapılan açık etiketli, randomize, faz III ML 20650 çalışmasında, EGFR aktive edici mutasyonu olan KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde erlotinib'in güvenliliği 75 hastada değerlendirilmiştir; bu hastalarda yeni güvenlik sinyali tespit edilmemiştir.

ML 20650 çalışmasında erlotinib ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkiler döküntü ve diyaredir (herhangi bir evre, sırasıyla; %80 ve %57), çoğu şiddet açısından evre 1/2 düzeyinde olmuş ve müdahaleye gerek kalmaksızın düzelmişlerdir. Evre 3 döküntü ve diyare hastaların sırasıyla %9 ve %4'ünde meydana gelmiştir. Hiç evre 4 döküntü veya diyare meydana gelmemiştir. Döküntü ve diyare hastaların %1'inde erlotinib'in kesilmesi ile sonuçlanmıştır. Döküntü ve diyare için sırasıyla hastaların %11 ve %7'sinde doz ayarlaması (ara verme veya azaltma) gerekmiştir.

Diğer gözlemler:

Erlotinibin güvenlik değerlendirmesi erlotinib monoterapisinde en az bir 150 mg doz ile tedavi edilmiş 1500'den fazla sayıda hastadan ve gemsitabin ile kombinasyon halinde 100 mg veya 150 mg erlotinib almış 300'den fazla sayıda hastadan alınan verilere dayanmaktadır.

Tek ajan olarak uygulanan erlotinib almış veya erlotinib'in kemoterapi ile eşzamanlı olarak almış hastalarda şu advers reaksiyonlar gözlenmiştir.

Çok yaygın görülen advers etkiler Tablo 1'de listelenmiştir; diğer sıklıklarda kategorize edilen advers etkiler Tablo 3'de listelenmiştir.

Tablo 3: Sıklığa Göre Advers Etkilerin Özeti

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$)	Çok seyrek ($< 1/10,000$)
Göz hastalıkları		- Keratit - Konjunktivit ¹	- Kirpik değişiklikler ²		- Korneal perforasyonlar - Korneal ülserasyon - Üveit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		- Epistaksis	- İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) ³		
Gastrointestinal al hastalıkları	- Diyare ⁷	- Gastrointestinal kanama ^{4,7}	- Gastrointestinal perforasyonlar ⁷		

Hepato-biliyer hastalıkları	- Karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri ⁵			- Karaciğer yetmezliği ⁶	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		- Alopesi - Cilt kuruluğu ¹ - Paronişi - Folikülit - Akne/akneye benzer dermatit - Deri çatlakları	- Hirsütizm - Kaş değişiklikleri - Tırnak kırılması ve kaybı - Hiperpigmentasyon gibi hafif deri reaksiyonları	- Palmar plantar eritrodisestezi sendromu	- Stevens- Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz
Böbrek ve idrar hastalıkları		- Böbrek yetmezliği	- Nefrit - Proteinüri		

¹ PA.3 klinik çalışmasında.

² Kirpiklerin uzaması, anormal uzaması ve kalınlaşmasını içerir.

³ KHDAK veya diğer gelişmiş solid tümörlerin tedavisinde TARSİNİB kullanan hastaların fatalitesini içerir. Japon kökenli hastalarda daha yüksek insidans görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

⁴ Klinik çalışmalarda, bazı olaylar aynı zamanda varfarin kullanımıyla, bazılarıysa aynı zamanda NSAİİ kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

⁵ Alanin aminotransferaz [ALT], aspartat aminotransferaz [AST] ve bilirubin yükselmesi dahildir. Bu olaylar, PA.3 klinik çalışmasında çok yaygındır ve BR.21 klinik çalışmasında yaygındır. Görülen olaylar genellikle hafif ila orta ciddiliktedir, geçicidir veya karaciğer metastazıyla ilişkilidir.

⁶ Fataliteler dahildir. Altta yatan faktörler, önceden var olan karaciğer hastalığı veya aynı zamanda hepatotoksik ilaç kullanımını içermektedir. (bkz. Bölüm 4.4).

⁷ Fataliteler dahildir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Sağlıklı kişilerde 1000 mg'a varan ve kanser hastalarında 1600 mg'a varan tek oral dozlar tolere edilmiştir. Sağlıklı kişilerde tekrarlanan günde iki kez 200 mg dozu, doz uygulamasının daha birkaç günden itibaren kötü tolere edilmiştir. Bu çalışmaların verilerine dayanarak, önerilen dozun üzerinde diyare, döküntü ve olası karaciğer transaminazları yükselmesi gibi şiddetli advers olaylar ortaya çıkabilir.

Yönetim:

Doz aşımından şüphelenilmesi durumunda, TARSİNİB kesilmeli ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaç, protein kinaz inhibitörü

ATC kodu: L01XE03

Etki Mekanizması:

Erlotinib epidermal büyüme faktör reseptörü/insan epidermal büyüme faktör tip 1 reseptörünün (EGFR, aynı zamanda HER1 olarak bilinen) inhibitörüdür. EGFR'nin intrasellüler fosforilasyonunu etkili bir şekilde inhibe eder. EGFR/HER1 reseptörü normal hücre ve kanser hücrelerinin hücre yüzeylerinde eksprese edilir. Klinik dışı modellerde, EGFR fosfotirozininin inhibisyonu hücre stazı ve/veya ölümü ile sonlanmaktadır.

EGFR mutasyonları antiapoptotik ve proliferatif sinyal yollarında konstitütif aktivasyona yol açabilir. Erlotinibin bu EGFR mutasyon pozitif tümörlerde EGFR aracılı sinyalleri engelleyen güçlü etkisi, EGFR'nin mutant kinaz bölgesindeki ATP bağlayan bölgesine erlotinibin sıkıca bağlanmasına atfedilmiştir. Aşağı akım sinyalin engellenmesi nedeniyle, hücre çoğalması durmakta ve intrinsik apoptotik yolla hücre ölümü başlamaktadır. EGFR'yi aktive eden bu mutasyonların ekspresyonunun tetiklendiği fare modellerinde tümör regresyonu gözlenmiştir.

Etkililik/Klinik Çalışmalar:

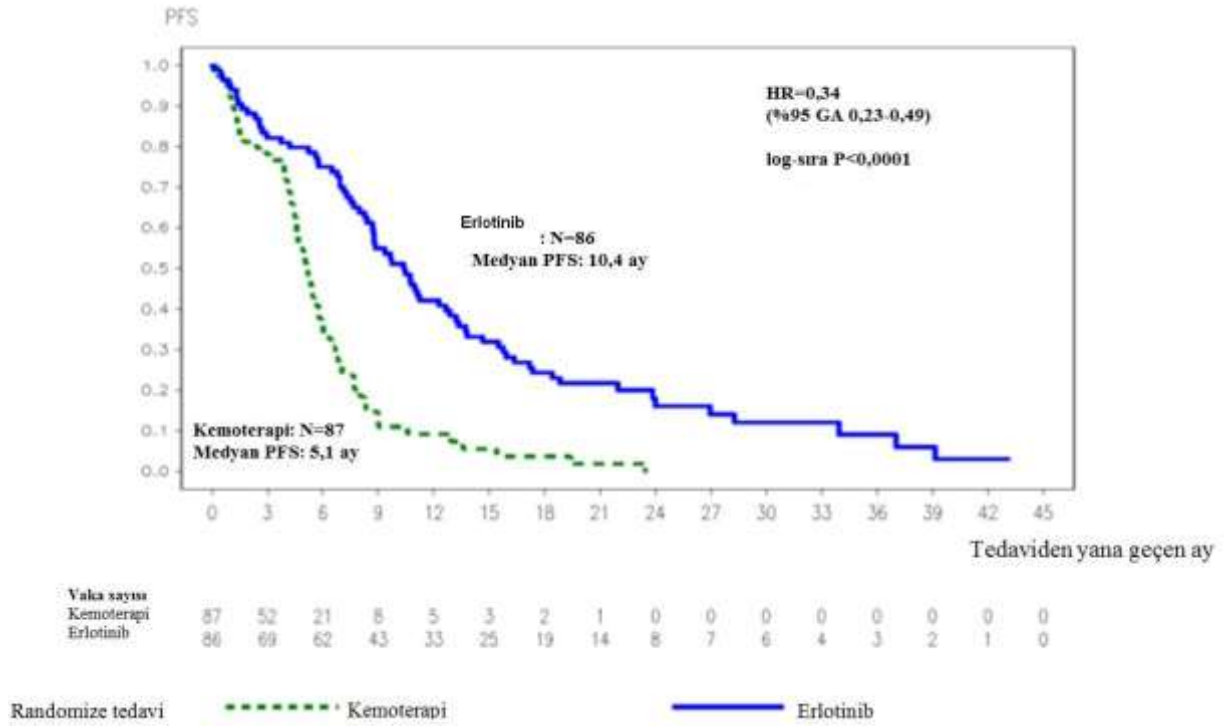
Klinik etkililik

- EGFR aktive eden mutasyonları olan hastalarda küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) birinci basamak tedavisi (monoterapi olarak TARSİNİB uygulaması):

EGFR aktive eden mutasyonları olan KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde erlotinib ilacının etkinliği faz III, randomize, açık etiketli çalışmada gösterilmiştir (ML20650, EURTAC). Bu çalışma metastatik veya lokal olarak ileri evre (evre IIIB ve IV) KHDAK olan, daha önce ilerlemiş hastalığı için kemoterapi veya sistemik antitümör tedavisi almamış, EGFR tirozin kinaz bölgesinde mutasyonları (ekson 19 delesyonu veya ekson 21 mutasyonu) bulunan beyaz ırktan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Hastalar günlük erlotinib 150 mg veya dört döngü platin bazlı ikili kemoterapi almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdir.

Birincil sonlanım noktası, araştırmacının değerlendirdiği progresyonsuz sağkalım (PFS) olan çalışmaya ait etkililik sonuçları Tablo 4'te verilmektedir.

Şekil 1: ML20650 (EURTAC) çalışmasında araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS için Kaplan-Meier eğrisi (Nisan 2012 kesimli)



HR: Risk oranı, GA: Güven aralığı, PFS: Progresyonsuz sağkalım

Tablo 4: ML20650 (EURTAC) çalışmasında erlotinib'nin kemoterapi ile karşılaştırmalı etkililik sonuçları

		Erlotinib	Kemoterapi	Risk Oranı (95% GA)	p-değeri
Önceden planlanmış ara analiz (%35 OS matürite) (n=153) Kesim tarihi: Ağu 2010		n=77	n=76		
	Birincil sonlanım noktası: Progresyonsuz Sağkalım (PFS, ay olarak medyan)* Araştırmacı tarafından	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,6]	P<0,0001

	değerlendirilen ** Bağımsız inceleme **	10,4	5,4	0,47 [0,27- 0,78]	P=0,003
	En İyi Genel Yanıt Oranı (CR/PR)	%54,5	%10,5		p<0,0001
	Genel Sağkalım (OS) (ay)	22,9	18,8	0,80 [0,47- 1,37]	p=0,4170
Araştırma amaçlı analiz (%40 OS matürite) (n=173) Kesim tarihi: Oca 2011		n=86	n=87		
	PFS (ay olarak medyan), Araştırmacı tarafından değerlendirilen	9,7	5,2	0,37 [0,27- 0,54]	p<0,0001
	En İyi Genel Yanıt Oranı (CR/PR)	%58,1	%14,9		p<0,0001
	OS (ay)	19,3	19,5	1,04 [0,65- 1,68]	p=0,8702
Güncellenmiş analiz (%62 OS matürite) (n=173) Kesim tarihi: Nisan 2012		n=86	n=87		
	PFS (ay olarak medyan)	10,4	5,1	0,34 [0,23- 0,49]	p<0,0001
	OS*** (ay)	22,9	20,8	0,93 [0,64- 1,36]	p=0,7149

CR=komple yanıt; PR=kısmi yanıt

* Hastalığın ilerlemesi veya ölüm riskinde %58'lik bir düşüş gözlemlenmiştir

** Araştırmacı ve IRC arasındaki genel uyum oranı %70'tir.

*** Kemoterapi kolundaki hastaların daha sonra bir EGFR tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi alan %82'si ve bu hastaların 2'si dışında tümünün daha sonra erlotinib kullanması ile yüksek bir çapraz geçiş oranı gözlemlenmiştir.

Birinci basamak kemoterapi sonrası idame KHDAK tedavisi olarak erlotinib etkililiği ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (BO18192, SATURN) araştırılmıştır. Bu çalışma, lokal ileri veya 4 siklus platin temelli dublet kemoterapi sonrası progresse olmamış metastatik KHDAK hastası olan toplamda 889 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar, hastalık progresyonuna kadar günde bir kez oral yoldan olmak üzere 150 mg

erlotinib veya plasebo alacak şekilde 1:1 randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) verilerini içermektedir. Referans demografik ve hastalık karakteristiği her iki tedavi grubu arasında iyi şekilde dengelenmiştir. ECOG PS>1, anlamlı hepatik veya renal komorbiditeleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışmada, tüm popülasyon primer sonlanım noktası olan PFS (HR= 0,71 p< 0,0001) ve sekonder sonlanım noktası olan genel sağkalım (OS) için olumlu sonuç göstermişlerdir. Buna karşın, en büyük fayda, EGFR aktive edici mutasyonları olan hastaların (n= 49) önceden tanımlanmış eksploratori analizlerinde görülmüştür ki bu durum önemli PFS faydası (HR=0,1, 95% GA, 0,04 ila 0,25; p<0,0001) ve genel sağkalım için 0,83 olan HR (95% GA, 0,34 ila 2,02) anlamına gelmektedir. EGFR mutasyonu pozitif olan plasebo hastalarının oluşturduğu alt grubun %67'si EGFR-TKI ile ikinci veya sonraki basamak tedavisi almışlardır.

- En az bir başarısız kemoterapi sonrası KHDAK tedavisi (monoterapi olarak erlotinib uygulaması):

İkinci-üçüncü basamak tedavi olarak erlotinib ilacının etkililik ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (BR.21) gösterilmiştir. Bu çalışmada yer alan 731 hastada en az bir kemoterapi rejiminden sonra lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK vardır. Hastalar günde bir kere oral olarak erlotinib 150 mg veya plasebo almak üzere 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Çalışma son noktaları: genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım (PFS), yanıt oranı, yanıt süresi, akciğer kanserine bağlı belirtilerin (öksürük, dispne ve ağrı) kötüleşmesine dek geçen süre ve güvenlidir. Birincil sonlanım noktası sağkalımdır.

Demografik özellikler iki tedavi grubu arasında dengelidir. Hastaların üçte ikisi erkektir ve yaklaşık üçte birinde başlangıç Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu (PS) 2 olup, yüzde dokuzunda başlangıç ECOG PS üçtür. Erlotinib ve plasebo grubundaki hastaların sırasıyla %93 ve 92 kadarı daha önce platin içeren rejim ve sırasıyla %36 ve 37 kadarı taksan tedavisi almıştır.

Erlotinib grubunda plaseboya göre ölüm için ayarlanan tehlike oranı (HR) 0,73 (%95 CI, 0,6 - 0,87) (p =0,001) olarak saptanmıştır. 12. ayda yaşayan hastaların oranı erlotinib ve plasebo grupları için sırasıyla %31,2 ve 21,5 olarak saptanmıştır. Medyan genel sağkalım erlotinib grubunda 6,7 ay iken (%95 CI, 5,5 - 7,8 ay) plasebo grubunda 4,7 aydır (%95 CI, 4,1 - 6,3 ay).

Genel sağkalım üzerine etki farklı hasta alt kümelerinde incelenmiştir. Genel sağkalım üzerine erlotinib etkisi şu hastalarda benzerdir: başlangıç performans durumu (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, %95 CI, 0,6-1) veya 0-1 (HR = 0,73, %95 CI, 0,6-0,9), erkek (HR = 0,76, %95 CI, 0,6-0,9) veya kadın (HR = 0,8, %95 CI, 0,6-1,1), <65 yaş (HR = 0,75, %95 CI, 0,6-0,9) veya daha yaşlı hastalar (HR = 0,79, %95 CI, 0,6-1), daha önce bir rejim alan hastalar (HR = 0,76, %95 CI, 0,6-1,0) veya daha önce birden fazla rejim alan (HR = 0,75, %95 CI, 0,6-1), beyazlar (HR = 0,79, %95 CI, 0,6-1) veya Asyalı hastalar (HR = 0,61, %95 CI, 0,4-1), adenokarsinomu olanlar (HR = 0,71, %95 CI, 0,6-0,9) veya skuamöz hücreli karsinomu

olanlar (HR = 0,67, %95 CI, 0,5-0,9). Şu hastalarda ise benzer değildir: diğer histolojileri olanlar (HR 1,04, %95 CI, 0,7-1,5), tanıda hastalığı evre IV olan hastalar (HR = 0,92, %95 CI, 0,7-1,2) veya tanıda hastalığı evre <IV olanlar (HR = 0,65, %95 CI, 0,5-0,8). Daha önce hiç sigara içmemiş olan hastalar, şu anda veya eskiden sigara içenlere nazaran (HR = 0,87, %95 CI, 0,71-1,05) erlotinibden daha fazla fayda sağlamıştır (sağkalım HR = 0,42, %95 CI, 0,28-0,64).

EGFR ekspresyon durumu bilinen hastaların %45 kadarında, EGFR pozitif tümörleri olanların tehlike oranı 0,68 (% 95 CI, 0,49-0,94) ve EGFR-negatif tümörü olanların tehlike oranı 0,93 (% 95 CI, 0,63-1,36) olarak saptanmıştır (EGFR pharmDx kit kullanılan IHC ile tanımlanmıştır ve yüzde ondan az boyalı tümör hücresi EGFR negatif olarak tanımlanmıştır. Kalan %55 hastanın EGFR ekspresyon durumu bilinmemektedir ve HR 0,77 (%95 CI, 0,61-0,98) olarak saptanmıştır.

Erlotinib grubunda ortalama PFS 9,7 haftadır (%95 CI, 8,4 - 12,4 hafta) ve plasebo grubunda 8 haftadır (%95 CI, 7,9 – 8,1 hafta).

Objektif yanıt oranı, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) göre erlotinib grubunda %8,9 olarak saptanmıştır (%95 CI, 6,4 - 12). İlk 330 hasta merkezi olarak değerlendirilmiştir (yanıt oranı %6,2); 401 hasta araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir (yanıt oranı %11,2).

Medyan yanıt süresi 34,3 hafta olup, 9,7 ila 57,6+ hafta arasındadır. Tam yanıt, kısmi yanıt veya stabil hastalık yaşayan hasta oranı sırasıyla erlotinib ve plasebo gruplarında %44 ve 27,5 olarak saptanmıştır (p = 0,004).

Erlotinib için sağkalım faydası, (RECIST'e göre) nesnel tümör yanıtı elde etmeyen hastalarda da gözlenmiştir. Bunun kanıtı, en iyi yanıtı stabil hastalık veya progresif hastalık olan hastalar arasında ölüm için HR'nin 0,82 (%95 CI, 0,68 – 0,99) olmasıyla ortaya konmuştur.

Erlotinib, plaseboya nazaran semptomlar üzerinde de fayda göstermiş olup öksürük, dispne ve ağrının kötüleşmesi için geçen süre anlamlı derecede uzamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulama sonrasında erlotinib ortalama doruk plazma düzeylerine oral dozdan yaklaşık 4 saat sonra ulaşılır. Normal sağlıklı gönüllülerdeki bir çalışmada yaklaşık %59'luk bir biyoyararlanım elde edilmiştir. Bir oral doz sonrasındaki biyoyararlanım, yiyeceklerle birlikte arttırılabilir.

Dağılım:

Erlotinib, 232 L'lik ortalama sanal dağılım hacmine sahiptir ve insan tümör dokularına dağılır. Günlük 150 mg oral erlotinib dozu almakta olan 4 hastada (3'ü küçük hücreli

dışı akciğer kanserli [KHDAK], biri de larinks kanserli) yapılan bir çalışmada, tedavinin 9. günündeki cerrahi eksizyonlardan alınan tümör örnekleri, tümördeki erlotinib konsantrasyonlarının ortalama 1.185 ng/g doku olduğunu ortaya koymuştur. Bu da kararlı durumda gözlenen doruk plazma konsantrasyonlarının genel ortalamasının %63'üne karşılık gelmektedir (%5-161 aralığı). Primer aktif metabolitler ortalama 160 ng/g doku konsantrasyonlarında tespit edilmiş olup bu değer de kararlı durumda gözlenen doruk plazma konsantrasyonlarının %113'lük genel ortalamasına denk gelmektedir (%88-130). Plazma protein bağlanması yaklaşık olarak %95'tir. Erlotinib serum albumine ve alfa-1 asit glikoproteine (AAG) bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Erlotinib insanlarda hepatik sitokrom enzimleri tarafından, birincil olarak CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP1A2 tarafından metabolize edilmektedir. CYP4A4'ün bağırsaktaki, CYP1A1'in akciğerdeki, CYP1B1'in tümör dokusundaki ekstrahepatik metabolizması erlotinibin metabolik klerensine potansiyel olarak yardım eder.

Tespit edilen 3 ana yol mevcuttur: 1) yan zincirlerden biri veya her ikisinin O-demetilasyonu ve bunu takiben karboksilik aside oksidasyon; 2) asetilen kısmının oksidasyonu ve takiben aril karboksilik aside hidrolizi; ve 3) fenil-asetilen kısmının aromatik hidroksilasyonu. Yan zincirlerden birinin O-demetilasyonu ile oluşan OSI 420 ve OSI 413 primer metabolitleri prelinik in vitro deneyler ve in vivo tümör modellerindeki erlotinib ile karşılaştırılabilir etkiye sahiptir. Bunlar plazmada erlotinibin <%10'u oranında mevcut bulunup, erlotinib ile benzer farmakokinetik gösterirler.

Eliminasyon:

Erlotinib büyük oranda metabolitleri halinde birincil olarak feçes ile atılırken (>%90), renal eliminasyon bir oral dozun yalnızca küçük bir miktarına (yaklaşık %9) karşılık gelir. Tek ajan olarak erlotinib verilen 591 hastadaki bir popülasyon farmakokinetik analizi, 36.2 saatlik ortalama yarı-ömürle, 4.47 L/saatlik ortalama görünen klerens ortaya koymuştur. Bu nedenle, kararlılık durumu plazma konsantrasyonlarına ulaşılmasının yaklaşık 7-8 gün içinde gerçekleşmesi beklenmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Beklenen görünür klerens ile hasta yaşı, vücut ağırlığı, cinsiyet ve etnik özellikler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Erlotinib farmakokinetiğini değiştiren hastaya ait faktörler, serum total bilirubin, albümin ve alfa-1 asit glikoprotein konsantrasyonları ve sigara kullanımının devam etmesidir. Artmış total bilirubin serum konsantrasyonları ve albümin ve alfa-1 asit glikoprotein konsantrasyonları daha yavaş hızda erlotinib klerensi ile birliktelik göstermiştir. Bu farklılıkların klinik relevansı belli değildir. Bununla birlikte, sigara içenlerde daha hızlı bir erlotinib klerensi gözlenmiştir. Bu durum, tek bir oral doz olarak 150 mg erlotinib alan, sigara içmeyen ve halihazırda sigara içen sağlıklı bireylerde yapılan

farmakokinetik çalışmada doğrulanmıştır. C_{maks} 'ın geometrik ortalaması sigara içmeyenlerde 1056 ng/mL iken sigara içenlerde 689 ng/mL olmuştur ve sigara içenler için sigara içmeyenlere göre ortalama oran %65,2'dir (95% GA: 44,3 ila 95,9, $p = 0,031$). EAA0-inf için geometrik ortalama sigara içmeyenlerde 18726 ngxh/mL ve sigara içenlerde 6718 ngxh/mL olmuştur ve ortalama oran %35,9'dur (95% GA: 23.7 ila 54.3, $p < 0.0001$). C24h için geometrik ortalama sigara içmeyenlerde 288 ng/mL ve sigara içenlerde 34,8 ng/mL olmuştur ve ortalama oran %12,1'dir (95% GA: 4,82 ila 30.2, $p = 0,0001$).

Pivotal faz III KHDAC çalışmasında, halihazırda sigara içenlerde erlotinib için kararlı durum plazma konsantrasyonu 0,65 mcg/mL olmuştur ve bu değer sigarayı bırakanlarda veya hiç sigara içmemiş bireylerde görülen konsantrasyonun iki katından daha azdır (1,28 mcg/mL, $n=108$). Bu etki ile birlikte görülen erlotinib plazma klerensinde %24'lük bir artış gözlenmiştir. Daha önce sigara içmiş olan KHDAC hastaları üzerinde yapılan faz I doz eskalasyon çalışmasında, kararlı durumdaki farmakokinetik analizleri erlotinib dozu 150 mg'den maksimum tolere edilebilir doz olan 300 mg'ye artırıldığında erlotinib maruziyetinde doz orantılı artış göstermiştir. Bu çalışmadaki halihazırda sigara içenlerde uygulanan 300 mg dozda kararlı durum plazma konsantrasyonu 1,22 mcg/mL olmuştur ($n=17$). Populasyon farmakokinetik analizinden elde edilen sonuçlara göre bir opioid varlığının maruziyeti %11 oranında artırdığı görülmüştür.

Pediyatrik populasyon:

Pediyatrik hastalara özgün çalışmalar bulunmamaktadır.

Geriatrik populasyon:

Yaşlı hastalara özgün çalışmalar bulunmamaktadır.

Karaciğer bozukluğu:

Erlotinib birincil olarak karaciğer aracılığıyla metabolize edilir. Solid tümörleri olan ve orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda (Child-Pugh skoru 7-9) erlotinib EAA0-t ve C_{maks} geometrik ortalaması sırası ile 27000 ngxh/mL ve 805 ng/mL olmuştur ve bu değerler primer karaciğer kanseri veya hepatik metastazları olanlar da dahil olmak üzere hepatik fonksiyonları yeterli olan hastalarda sırası ile 29300 ngxh/mL ve 1090 ng/mL şeklindedir. C_{maks} değerinin orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olmasına karşın bu farkın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Şiddetli hepatik disfonksiyonun erlotinib farmakokinetiği üzerindeki etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Populasyon farmakokinetik analizinde, total bilirubinin artmış serum konsantrasyonlarının daha düşük erlotinib klerensi hızı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Böbrek bozukluğu:

Erlotinib ve metabolitlerinin böbrekler tarafından atılımı önemli ölçüde değildir. Tek bir dozun %9'dan azı idrar ile atılmaktadır. Populasyon farmakokinetik analizinde, erlotinib klerensi ve kreatinin klerensi arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ancak kreatinin klerensi 15 ml/dk'den az olan hastalar ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

En az bir hayvan türü veya çalışmada gözlenmiş olan kronik doz verilmesine bağlı etkiler kornea (atrofi, ülserasyon), deri (foliküler dejenerasyon ve enflamasyon, kızarıklık ve alopesi), overler (atrofi), karaciğer (karaciğer nekrozu), böbrekler (renal papiller nekroz ve tübüler dilatasyon) ve gastrointestinal sistem (mide boşalmasında gecikme ve diyare) üzerine etkileri içermiştir. Kırmızı kan hücresi parametreleri düşmüş ve beyaz kan hücreleri, öncelikle de nötrofiller artmıştır. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubinde tedavi ile ilişkili artışlar meydana gelmiştir. Bu bulgular, klinik olarak anlamlı maruziyetlerin altındaki maruziyetlerde görülmüştür. Etki mekanizmasına dayanarak, erlotinibin teratojenik olma potansiyeli bulunmaktadır. Sıçanlarda ve farelerde maksimum tolere edilebilir doz ve/veya maternal olarak toksik dozlarda yapılan reproduktif toksikoloji testlerinden elde edilen veriler reproduktif (sıçanlarda embriyotoksisite, tavşanlarda ise embriyo resorpsiyon ve fetotoksisite) ve gelişimsel (yavru büyümesinde düşüş ve sıçanlarda sağkalım) toksisite göstermiştir ancak bu teratojenik değildir ve fertilitayı olumsuz bozmamıştır. Bu bulgular klinik olarak anlamlı tüm maruziyetlerde görülmüştür.

Konvansiyonel genotoksisite çalışmalarında erlotinib negatif sonuç göstermiştir. Sıçanlarda ve farelerde erlotinib ile yapılan iki yıllık karsinogenisite çalışmaları insan terapötik maruziyetini aşan maruziyetlere kadar negatif olmuştur (Cmaks ve/veya EAA'ya dayanarak, sırası ile 2 kata ve 10 kata kadar daha fazla).

Sıçanlarda UV radyasyonu sonrası hafif derecede fototoksik deri reaksiyonu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir)

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Sodyum lauril sülfat

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

HPMC 2910/ hipromelloz

Titanyum dioksit

Macrogol/PEG

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında, nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Ŗeffaf PVC/Aklar ve Alüminyum folyo blister ile ambalajlanır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 30 tablet içeren blister kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 BeŖeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KullanılmamıŖ/Ŗon kullanma tarihi gemiŖ ürünlerin imhası:

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız.

KullanılmamıŖ olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ŗ.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/692

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ