

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERTİNOB 25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet, 25 mg erlotinibe eşdeğer miktarda 27.32 mg erlotinib hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 3.10 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz-beyazımsı renkli, yuvarlak, bombeli film kaplı tabletler halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:

ERTİNOB'un, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen exon 19 delesyonu ve/veya exon 21 mutasyonu, akredite bir laboratuvarında gösterilmiş, metastatik non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde veya bir basamak kemoterapi uygulanmış metastatik non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının progresyondan sonra ikinci basamak tedavisinde 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:

Önerilen günlük ERTİNOB dozu yemeklerden en az bir saat önce veya en az iki saat sonra alınmak üzere 150 mg'dır.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:

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

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

CYP3A4 substratları ve düzenleyicileri ile eş zamanlı kullanımında doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Doz ayarlaması gerektiğinde, dozu 50 mg'lık adımlarla düşürmeniz tavsiye edilmektedir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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 ERTİNOB uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Eğer ciddi advers olaylar gelişirse, doz azaltımı veya ERTİNOB'a ara verilmesi düşünülmelidir. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2. Farmakokinetik özellikler- Hastalardaki karakteristik özellikler). Total bilirubini normal üst limitten 3 kat yüksek olan hastalarda ERTİNOB kullanılmamalıdır.

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

Aşağıdaki durumlarda ERTİNOB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir:

Tedavi öncesi değerleri normal limitler dışında ise, total bilirubin iki katına çıkması ve/veya transaminazların üç katına çıkması gibi karaciğer fonksiyonlarında değişiklikler ortaya çıkarsa, ERTİNOB 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 ERTİNOB tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8. İstenmeyen etkiler ve 5.2. Farmakokinetik özellikler- Hastalardaki karakteristik özellikler).

ERTİNOB'un pazarlama sonrası kullanımı süresince, seyrek olarak karaciğer yetmezliği vakaları (bazıları ölümcül olabilen) bildirilmiştir. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon (transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfat) testlerinin yapılması tavsiye edilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler şiddetli ise, ERTİNOB tedavisi kesilmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

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:

ERTİNOB'un güvenlilik ve etkililiği böbrek bozukluğu bulunan hastalarda (serum kreatinin konsantrasyonu > 1.5 x normal üst sınır) araştırılmamıştır (Bkz. 5.2. Farmakokinetik Özellikler-Hastalardaki karakteristik özellikler).

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, ERTİNOB 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. 4.8 İstenmeyen etkiler).

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:

ERTİNOB'un güvenlilik ve etkililiği 18 yaşın altındaki hastalarda araştırılmamıştır. Pediyatrik popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

ERTİNOB'un güvenlilik ve etkililiği yaşlı hastalarda araştırılmamıştır.

Sigara içenler:

Sigara içmenin erlotinib maruziyetini %50-60 azalttığı gösterilmiştir. Halihazırda sigara içen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) hastalarında tolere edilebilen maksimum ERTİNOB 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

ERTİNOB, 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).

Pulmoner toksisite:

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) tedavisi için erlotinib almakta olan hastalarda çok seyrek olarak, bazıları ölümcül olabilen, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) benzeri olgular bildirilmiştir. KHOAK'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. Tüm çalışmalardaki (kontROLSÜZ çalışmalar ve eş zamanlı kemoterapi ile yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere) erlotinib ile tedavi edilen hastalardaki görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.6'dır. İnterstisyel akciğer hastalığı benzeri olgu bulunduğundan 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 (*acute respiratory distress syndrome*), 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.

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

Diyare, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği:

Erlotinib kullanmakta olan hastaların yaklaşık %50'sinde diyare gözlenmiş olup, orta ve şiddetli diyarenin loperamid ile tedavi edilmesi gerekir. Bazı olgularda dozun düşürülmesi gerekli olabilir. Şiddetli veya inatçı diyare, bulantı, iştahsızlık ve dehidratasyon ile birlikte kusma görülmesi halinde ERTİNOB tedavisi kesilmeli ve dehidratasyonu tedavi etmek için gerekli önlemler alınmalıdır (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). 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 kötüleştirilen risk faktörü (beraber kullanılan ilaçlar, semptomlar veya hastalıklar veya ileri yaş dahil diğer yatkınlık durumları) bulunan hasta gruplarında, ERTİNOB 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.

Hepatotoksisite:

Erlotinib ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer transaminazlarında asemptomatik artışlar gözlenmiştir.

Aşağıdaki durumlarda ERTİNOB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir;

Özellikle başlangıç düzeyinde karaciğer bozukluğu olan hastalarda, erlotinib kullanımı sırasında hepatik yetmezlik ve hepatorenal sendrom (fataliteler dahil) vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testlerinin (transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfataz) izlenmesi tavsiye edilmektedir. 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 değerlerin normal olması durumunda, eğer total bilirubin normal üst limitin 3 katından ve/veya transaminazlar normal üst limitin 5 katından yüksekse ERTİNOB tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler ve 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Erlotinib'in pazarlama sonrası kullanımı süresince, seyrek olarak karaciğer yetmezliği vakaları (bazıları ölümcül olabilen) bildirilmiştir. Ciddi hepatik disfonksiyon ile ilgili faktörler; siroz kaynaklı önceden varolan karaciğer bozukluğu, viral hepatit, hepatosellüler karsinom, hepatik metastazlar veya potansiyel olarak hepatotoksik ilaçlar ile eşzamanlı yapılan tedaviyi içermektedir. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri (transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfataz) ile hastanın izlenmesi tavsiye edilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler şiddetli ise, ERTİNOB tedavisi kesilmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hepatik bozukluğu olan hastalar:

Belirgin karaciğer tümörü ile ilişkili orta düzeyde hepatik bozukluğu (Child-Pugh B) olan hastalarla yapılan farmakokinetik bir çalışmada, 15 hastadan 10'u tedavi sırasında veya son erlotinib dozununu takip eden 30 gün içinde ölmüştür. 1 hasta hepatorenal sendromdan, 1 hasta hızlı ilerleyen karaciğer yetmezliğinden ve kalan 8 hasta progresif hastalıktan ölmüştür. Ölen 10 hastadan 6'sında, başlangıç düzeyi total bilirubin normal üst limitin 3 katından yüksek olması şiddetli karaciğer yetmezliğine işaret etmektedir.

Total bilirubini normal üst limitin 3 katından yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır.

In vitro ve *in vivo* bulgular, erlotinibin birincil olarak karaciğer aracılığıyla atıldığını göstermektedir. Bu nedenle, hepatik disfonksiyonu olan hastalarda erlotinib maruziyeti artabilir.

Hepatik bozukluğu olan (total bilirubin normal üst limitten yüksekse ya da Child-Pugh A, B ve C) hastalar ERTİNOB tedavisi sırasında yakından izlenmelidir.

Tedavi öncesi değerleri normal limitler dışında ise, total bilirubin iki katına çıkması ve/veya transaminazların 3 katına çıkması gibi karaciğer fonksiyonlarında şiddetli değişiklikler olduysa, ERTİNOB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler-Hastalardaki karakteristik özellikler ve 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Gastrointestinal perforasyon:

ERTİNOB kullanan hastalarda yaygın olmayan (bazı vakalarda ölümlerle 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, ERTİNOB tedavisi kesilmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

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. 4.8 İstenmeyen etkiler). Hastalar büllöz, kabartılı ve ekfoliyatif deri rahatsızlıkları geliştirse, ERTİNOB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir.

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 ERTİNOB tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir. Eğer keratit teşhis edilmişse tedaviye devam edilmesinin risk-yarar değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır.

ERTİNOB keratit, ülseratif keratit ve şiddetli göz kuruluğu öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Kontakt lens, keratit ve ülserasyon için risk faktörüdür.

ERTİNOB kullanımı sırasında çok seyrek korneal perforasyon veya ülserasyon vakaları bildirilmiştir. Korneal perforasyon ve ülserasyon için risk faktörleri; kirpik değişiklikleri, keratokonjuntivit siccaı içeren diğer oküler hastalıklar ve kontakt lens kullanımınıdır. (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Etkileşimler:

ERTİNOB'un klinik olarak önemli ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli vardır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

pH 5'in üzerinde erlotinin çözünürlüğü düşmektedir. Proton pompası inhibitörleri, H₂ antagonistleri ve antasidler gibi üst gastro-intestinal sistemin pH'sını değiştiren tıbbi ürünler, erlotininin çözünürlüğünü dolayısıyla biyoyararlanımını değiştirebilir. Bu ürünlerle birlikte kullanıldığında ERTİNOB 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). ERTİNOB tedavisi sırasında antasid kullanımı gerekliyse, günlük ERTİNOB dozundan en az 4 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 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 arttırlar. 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_{maks} değerinde %69'luk bir artışa yol açmıştır. Erlotinib, CYP3A4 ve CYP1A2'nin inhibitörü olan siprofloksasin ile birlikte uygulandığında, erlotinibe maruz kalma [EAA] ve maksimum konsantrasyon (C_{maks}) sırasıyla %39 ve %17 olarak artmıştır. Bu nedenle ERTİNOB potent CYP3A4 veya CYP3A4/CYP1A2'nin kombine inhibitörleri ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Bu gibi durumlarda toksisite gözlenecek olursa, ERTİNOB dozu düşürülmelidir.

CYP3A4 aktivitesinin potent indükleyicileri, erlotinib metabolizmasını artırır ve erlotinib plazma konsantrasyonlarını anlamlı şekilde düşürürler. CYP3A4 indükleyicisi rifampisin ile ERTİNOB tedavisinden 7 gün önce yapılan ön tedavi, erlotinib klerensini 3 kat arttırmış, EAA'yı da 2/3 oranında azaltmıştır. CYP3A4 metabolizmasının rifampisin ile indüklenmesi (7 gün süreyle, ağızdan her gün günde 1 kez 600 mg), yalnız başına 150 mg erlotinib'e kıyasla, birlikte uygulandıklarında, medyan erlotinib EAA'da %69'luk düşüşe neden olmuştur.

Rifampisin ile ön tedavi ve 450 mg tek doz erlotinib ile birlikte rifampisin uygulanması, ortalama erlotinib maruziyeti, rifampisin tedavisi olmaksızın yapılan tek doz 150 mg erlotinib dozu ile yapılanın % 57.5'i ile sonuçlanmıştır. Mümkün olduğunca potent CYP3A4 indükleyici aktivitesi bulunmayan alternatif tedavi seçenekleri araştırılmalıdır. Alternatif tedavi mümkün değilse, başlangıç dozunun ayarlanması düşünülmelidir. Eğer ERTİNOB dozu artma yönünde ayarlanırsa, rifampisin ve diğer indükleyicilerin kesilmesi durumunda dozun belirtilen başlangıç dozuna azaltılması gerekecektir. Diğer CYP3A4 indükleyicileri, sırf bunlarla sınırlı kalmamak üzere, rifabutin, rifapentin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort'u içermektedir.

Rifampisin gibi potent bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte ERTİNOB tedavisi alması gereken hastalar için, güvenlilikleri yakından takip edilerek dozun 300 mg'a çıkarılması düşünülmelidir ve bu doz 2 haftadan fazla süre iyi tolere edilebilirse, sıkı güvenlilik izlemesi ile 450 mg'a ilave artış düşünülmelidir. Daha yüksek dozların bu kullanımda çalışmaları bulunmamaktadır.

Glukoronidasyonun inhibisyonu, UGT1A1'in substratları olan ve yalnızca bu yolla atılan ilaçlarla etkileşime sebep olabilir. Düşük UGT1A1 ekspresyon seviyelerine sahip olan veya genetik glukoronidasyon bozukluklarına (örn.; Gilbert hastalığı) sahip olan hastalar, artmış bilirubin serum konsantrasyonu ortaya koyabilir ve bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Erlotinib'in ön tedavisi veya birlikte kullanımı, prototip CYP3A4 substratları midazolam ve eritromisinin klerensini değiştirmemiştir. Bu sebeple diğer CYP3A4 substratlarının klerensi ile güçlü bir etkileşim beklenmemektedir. Midazolamın oral olarak yararlanımı %24'lere kadar azalmıştır, ancak bu CYP3A4 aktivitesi üzerindeki etkilere bağlanmamıştır.

Erlotinibin çözünürlüğü pH'ya bağlıdır. Erlotinib çözünürlüğü pH arttıkça azalmaktadır. Üst sindirim yolunun pH'sını değiştiren ilaçlar, erlotinib çözünürlüğünü ve buna bağlı olarak biyoyararlanımını değiştirebilir. Erlotinib'in 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 bir değişiklik olmamıştır. Erlotinib ve bir H_2 -reseptör antagonisti olan ranitidinin 300 mg'ı ile beraber kullanılması, erlotinibe maruz kalmayı [EAA] ve C_{maks} 'ı sırasıyla %33 ve %54 oranında azaltır. Bu sebeple ERTİNOB'un mide asidi oluşumunu azaltan ilaçlar ile beraber kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bu tip ajanlar ile beraber kullanıldığında, ERTİNOB dozunu arttırmak bu maruziyet kaybını tam olarak kompanse etmez. Bununla birlikte ERTİNOB 150 mg günde iki kere, ranitidinden 2 saat önce veya 10 saat sonrasında ayrı saatlere bölünerek kullanılırsa, erlotinib maruziyetini [EAA] ve C_{maks} 'ı sırasıyla sadece %15 ve %17 oranında azaltır. Eğer hastaların böyle ilaçlar ile tedavi edilmesi gerekiyorsa, o zaman ranitidin gibi bir H_2 -reseptör antagonisti düşünülmelidir ve ayrı saatlere bölünerek kullanılmalıdır. ERTİNOB, H_2 -reseptör antagonisti dozundan en az 2 saat önce veya 10 saat sonra kullanılmalıdır.

Potent CYP3A4 inhibitörü ketokonazol ile birlikte uygulanan tedavi, erlotinib EAA'sını 2/3 oranında artırır. Bu nedenle ERTİNOB sadece atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir, telitromisin, troleandomisin, vorikonazol ve grefurt ve grefurt suyuna sınırlı kalmamak üzere, ketokonazol ve benzeri güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu gibi durumlarda toksisite gözlenecek olursa, ERTİNOB dozu düşürülmelidir.

ERTİNOB kullanan hastalarda, bazı vakalarda ölümcül olabilen, yükselmiş INR (International Normalized Ratio; Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) ve kanama olgularına sebep olan varfarin dahil, kumarin türevi antikoagülanlar ile etkileşim bildirilmiştir. Varfarin veya diğer kumarin türevi antikoagülan ilaçları kullanmakta olan hastalar protrombin zamanı veya INR değişiklikleri açısından düzenli olarak izlenmelidir.

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

ERTİNOB'un plazma konsantrasyonlarını %50-60 oranında düşürebileceği için, sigara kullanan hastalar, sigarayı bırakmaları konusunda uyarılmalıdırlar (Bkz. Hastalardaki karakteristik özellikler). Yapılan bir Faz III KHOAK çalışmada, sigara kullananlarda önceden sigara kullanmış veya hiç kullanmamışlara göre erlotinib plazma konsantrasyonları yaklaşık 2 kat daha az olmuştur. Bu etkiye, sanal erlotinib plazma klerensinde %24'lük artış eşlik etmiştir. Sağlıklı gönüllülerde erlotinibin tek doz farmakokinetikleri değerlendirildiğinde sigara kullananlarda, önceden sigara kullanmış veya hiç kullanmamış gönüllülere göre, ilaç anlamlı şekilde daha hızlı temizlenmiştir. Sigara kullananlarda EAA_{0-sonsuz}, önceden kullanmış veya hiç kullanmamışların yaklaşık 1/3'ü olmuştur. Sigara kullananlardaki bu azalmış maruziyet, muhtemelen CYP1A1'in akciğerdeki ve CYP1A2'nin karaciğerdeki induksiyonuna bağlı olmuştur.

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 düşünülmemektedir. 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 C_{maks} düzeyi sınırdan bir artış göstermektedir. Kapesitabin farmakokinetiği üzerinde erlotinibin anlamlı etkisi bulunmamaktadır.

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 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:

ERTİNOB'un 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 ERTİNOB kullanırken gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmaları gereklidir. Tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra iki hafta süreyle daha, yeterli doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

ERTİNOB'un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Erlotinib kullanan hamile kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma yapılmamıştır. Hayvanlardaki çalışmalar, embriyo/fetüs ölümleri gibi bazı reproduktif toksisiteler göstermiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. ERTİNOB 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 ERTİNOB kullanırken emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda maksimum tolere edilebilen doz (MTD) seviyesinde fertilite bozukluğu görülmemiştir. Ancak, hayvanlardaki çalışmalar, üreme parametreleri üzerinde etkileri olduğu gösterildiğinden fertilite üzerine advers etkiler göz ardı edilemez.

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

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 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalar:

ERTİNOB'un güvenlilik değerlendirmesi, en az bir doz 150 mg'lik erlotinib monoterapisi almış 1200'den fazla hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır.

Klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak tek başına ERTİNOB ile rapor edilen advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) sıklığı aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir. Listelenenler, çok yaygın görülen (hastaların en az %10'unda) (erlotinib grubunda) ve karşılaştırma koluna göre ERTİNOB ile tedavi edilen hastalarda daha yaygın (≥ 3) görülen advers olaylardır.

Erlotinib monoterapisi:

KHOAK'nin tedavisi için erlotinib alan hastalarda, bazıları ölümcül olabilen, ciddi advers olaylar bildirilmiştir.

Tablo 1'de bulunan AİR'leri bir randomize çift-kör çalışmada (BR.21), daha önce en az bir kemoterapi rejiminden fayda görmemiş, 731 lokal ileri veya metastatik KHOAK hastasından elde edilen verilere dayanmaktadır. Hastalar, erlotinib 150 mg veya plasebo verilmek üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışma ilacı, hastalık ilerlemesi veya tolere edilemeyen toksisite görülene dek, günde bir kez ağızdan alınmıştır.

Döküntü:

Nedenden bağımsız olarak çok yaygın (%75) bildirilen advers etki olmuştur. Çoğu şiddet açısından evre 1/2 düzeyinde olmuş ve müdahaleye gerek kalmaksızın düzelmişlerdir. Evre 3/4 döküntü (%9) ise hastaların %1'inin çalışma dışı kalması ile sonlanmıştır. Döküntü nedeni ile hastaların %6'sında doz azaltımı gerekli olmuştur.

BR.21 çalışmasında döküntünün ortaya çıkmasına dek geçen medyan süre 8 gün olmuştur.

Diyare:

Nedenden bağımsız olarak ikinci çok yaygın (%54) bildirilen advers etki olmuştur. Çoğu şiddet

açısından evre 1 veya evre 2 düzeyinde olmuş ve müdahaleye gerek kalmaksızın düzelmişlerdir. Evre 3/4 diyare (%6) ise hastaların %1'inin çalışma dışı kalması ile sonlanmıştır. Diyare nedeni ile hastaların %1'inde doz azaltımı gerekli olmuştur. BR.21 çalışmasında diyarenin ortaya çıkmasına dek geçen medyan süre 12 gün olmuştur.

Tablo 1: BR.21 temel çalışmasında, erlotinib kullanan hastalarda plasebo koluna göre daha yaygın (%≥3) ve erlotinib kolunda çok yaygın (en az hastaların %10'unda) gözlenen AİR'leri

NCI-CTC Evresi	Erlotinib N=485			Plasebo N=242		
	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						
İştahsızlık	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

154 hastada yapılan açık etiketli, randomize, faz III ML 20650 çalışmasında, EGFR aktive edici mutasyonu olan KHOAK 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgileri:

Aşağıdaki AİR'ler erlotinib'i monoterapi olarak 150 mg dozunda alan hastalarda gözlenmiştir.

Çok yaygın görülen advers etkiler Tablo 1'de listelenmiştir; diğer sıklıklarda kategorize edilen advers etkiler Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2: Sıklığa Göre Advers Etkilerin Özeti

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Göz hastalıkları		-Keratit -Konjunktivit ¹	-Kırpık değişiklikleri ²		-Korneal perforasyonlar -Korneal ülserasyon -Üveit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		-Epistaksis -Ciddi interstisyel akciğer hastalığı ³			
Gastrointestinal hastalıklar	-Diyare ⁷	- Gastrointestinal kanama ^{4,7}	-Gastrointestinal perforasyonlar ⁷		
Hepato-biliyer hastalıklar	-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	-Hırşutizm -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 Kırpıkların uzaması, anormal uzaması ve kalınlaşmasını içerir.

³ KHOAK veya diğer gelişmiş solid tümörlerin tedavisinde ERTİNOB 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 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 konstitüif 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 (KHOAK) birinci basamak tedavisi (monoterapi olarak erlotinib uygulaması):

EGFR aktive eden mutasyonları olan KHOAK 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) KHOAK 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.

Araştırmacının değerlendirdiği progresyonsuz sağkalım (PFS) birincil sonlanım noktası, önceden planlanan bir ara analizde (n=153, risk oranı (HR)= 0.42, %95 güven aralığı (CI), 0.27 - 0.64; erlotinib grubu için (n=77) p<0.0001) kemoterapi grubuyla (n=76) karşılaştırarak belirlenmiştir. Hastalığın progresyon veya ölüm riski %58 azalmıştır. Sırasıyla erlotinib ve kemoterapi kollarında ortalama PFS 9.4 ve 5.2 aydır ve En İyi Genel Yanıt Oranı (tam yanıt/kısmi yanıt) %54.5 ve 10.5 olarak saptanmıştır, p<0.0001. PFS, bulguları değerlendiren bağımsız bir kurul tarafından doğrulanmıştır: erlotinib grubunda ortalama PFS 10.4 ay ve kemoterapi grubunda 5.4 ay (HR= 0.47, %95 CI, 0.27 - 0.78; p=0.003).

%62 genel sağkalım saptanmış güncellenmiş bir analizde, genel sağkalım (OS) HR 0.93'tür (%95 CI, 0.64 ila 1.36, p=0.7149). Sonrasında EGFR tirozin kinaz inhibitör tedavisi alan kemoterapi kolundaki hastaların %82'sinde yüksek çapraz geçiş görülmüştür ve bu hastaların yalnızca 2'si hariç tamamı kemoterapi sonrası erlotinib almıştır. Güncellenen analizde, PFS sonuçları ara analizle uyumlu devam etmiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS, erlotinib kolunda 10.4 ay ve kemoterapi kolunda 5.1 aydır (HR = 0.34, %95 CI, 0.23 ila 0.49, p<0.0001)

Araştırmacının değerlendirdiği PFS için dahil edilen hasta sayısı 129 olup, bağımsız değerlendirme kurulu için değerlendirilen hasta sayısı 107 olarak saptanmıştır. PFS için araştırmacı ve bağımsız değerlendirme kurulu değerlendirmesi arasındaki genel uyum oranı %70 olarak saptanmıştır. Genel sağkalım verileri, ara analiz döneminde henüz olgunlaşmamıştır (HR= 0.80, %95 CI, 0.47 - 1.37, p=0.4170).

Sonraki bir analizde (n=173) kemoterapiye nazaran erlotinible PFS (HR=0.37, %95 CI, 0.27 - 0.54; p<0.0001; ortalama PFS 9.7 ve 5.2 aydır) ve en iyi genel yanıt oranı açısından anlamlı fayda gözlenmiştir (%58.1 ve %14.9, p<0.0001). Genel sağkalım verileri güncel analiz tarihinde hala ham durumdadır (HR= 1.04, %95 CI, 0.65 - 1.68, p=0.8702).

- En az bir başarısız kemoterapi sonrası KHOAK 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 KHOAK 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, 0.60 - 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 ERTİNOB etkisi şu hastalarda benzerdir: başlangıç performans durumu (ECOG) 2-3 (HR = 0.77, %95 CI, 0.6-1.0) 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 = 0.80, %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, 0.6-1.0), 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, 0.6-1.0), beyazlar (HR = 0.79, %95 CI, 0.6-1.0) veya Asyalı hastalar (HR = 0.61, %95 CI, 0.4-1.0), 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 8.0 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 - 12.0). 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 %44.0 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 erlotinib iyi emilir ve gecikmiş absorpsiyon süresine bağlı olarak 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 artırılabilir.

150 mg'lık oral erlotinib dozunu takiben, kararlılık durumunda, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma medyan süresi yaklaşık 4 saattir ve medyan maksimum plazma konsantrasyonları 1,995 ng/mL'ye ulaşır. 24. saatteki bir sonraki doza kadar, medyan minimum plazma konsantrasyonları 1,238 ng/mL olur. Dozlama aralığında, kararlılık durumunda elde edilen medyan eğri altı alan (EAA) 41,300 mcg*saat/mL'dir.

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 olmayan akciğer kanserli [KHOAK], 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. HN5 tümör ksenograftlı immün sistemi baskılanmış farelerde [¹⁴C] işaretli erlotinib oral uygulamasını takiben tüm vücut otoradyografisi kullanılarak yapılan doku dağılım çalışmalarında hızlı ve yoğun bir doku dağılımı gösterilmiş olup, radyoaktif işaretli ilacın (plazmada bulunanın yaklaşık %73'ü) maksimum konsantrasyonları 1. saatte gözlenmiştir. İlacın emilimini takiben, kanda erlotinibin, %95'i birincil olarak plazma proteinleri (albümin ve alfa-1 asit glikoprotein [AAG]) olmak üzere kan bileşenlerine bağlanırken, yaklaşık %5'lik bir kısmı serbest fraksiyon olarak bulunur.

Biyotransformasyon:

Erlotinib insanlarda hepatik sitokrom P450 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.

In vitro çalışmalar erlotinib metabolizmasının yaklaşık %80-95'inin CYP3A4 enzimi ile olduğunu göstermektedir. 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 birincil erlotinib 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.

Birincil aktif metabolitler tümörde ortalama 160 ng/g doku konsantrasyonunda saptanmış olup, bu kararlı durumda gözlenen doruk plazma konsantrasyonlarının genel ortalamasının %113'üne karşılık gelmektedir.

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.

Klerens:

Tek ajan 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. 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. Sigara içenlerde daha hızlı bir erlotinib klerensi gözlenmiştir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik veya yaşlı hastalara özgün çalışmalar bulunmamaktadır.

Karaciğer bozukluğu:

Karaciğer bozukluğu (total bilirubin>normal üst limit veya Child Pugh A, B ve C) olan hastalar ERTİNOB tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir. Total bilirubini normal üst limitin 3 katından yüksek olan hastalarda ERTİNOB kullanılmamalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8. İstenmeyen etkiler ve 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

İn vitro ve *in vivo* bulgular, erlotinibin öncelikle karaciğer aracılığıyla atıldığını göstermektedir. Bununla beraber, öncelikle karaciğer kanseri veya hepatik metastazı olan hastalar dahil, yeterli hepatik fonksiyonu olan hastalar ile hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh B) olan hastalar karşılaştırıldığında, erlotinib atılımı benzer bulunmuştur (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Erlotinib birincil olarak karaciğer aracılığıyla metabolize edilir ve safra ile itrah edilir. Erlotinib ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer transaminazlarında asemptomatik artışlar gözlenmiştir. Erlotinib'in pazarlama sonrası kullanımı süresince, seyrek olarak karaciğer yetmezliği vakaları (bazıları ölümcül olabilen) bildirilmiştir. Bu nedenle, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri ile hastaların izlenmesi tavsiye edilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler şiddetli ise, ERTİNOB tedavisi kesilmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Böbrek bozukluğu:

Erlotinib ve metabolitlerinin böbrekler tarafından atılımı önemli ölçüde değildir. Tek bir dozun %9'dan azı idrar ile atılmaktadır. Böbrek fonksiyonları yetersiz hastalarda klinik çalışma yapılmamıştır.

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 bulunan hastalarda, ERTİNOB 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. 4.8 İstenmeyen Etkiler).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik 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. Eritrosit hücre sayıları, hematokrit ve hemoglobin düşmüş ve retiküositler artmıştır. Lökositler, öncelikle de nötrofiller artmıştır. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubinde tedavi ile ilişkili artışlar meydana gelmiştir.

In vitro erlotinib çalışmaları, insanlarda terapötik dozlardaki serbest ilaç konsantrasyonlarının en az 20 katı yüksekliğindeki konsantrasyonlarda insan eter-a-go-go'yla bağlantılı gen (hERG) kanallarının inhibisyonunu göstermiştir. Köpeklerdeki çalışmalar QT uzaması göstermemiştir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan yedi çalışmadaki 152 kişinin EKG verilerinin sistematik olarak merkezi değerlendirmesi sonucunda QT uzamasına dair bir bulgu bulunmamış ve klinik çalışmalarda QT uzaması ile birliktelik gösteren bir aritmi kanıtı saptanmamıştır.

Karsinojenisite

Klinik öncesi çalışmalarda karsinojenik potansiyeli olduğuna dair bir kanıt görülmemiştir. Genetik toksisite çalışmalarında erlotinib genotoksik veya klastojenik olarak saptanmamıştır. Maruz kalımın insan terapötik maruz kalım sınırını aşmasına ilişkin erlotinib ile fare ve sıçanlarda yapılan iki yıllık karsinojenisite çalışması negatif bulunmuştur. Farelerde, insandaki terapötik dozun üzerinde erlotinib ile yapılan, karsinojenisite çalışmalarında iki yıllık sonuçlar negatif bulunmuştur.

Mutajenite

Genotoksisite çalışmalarının standart serilerinde erlotinib negatif olmuştur.

Fertilite üzerine etkisi

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda maksimum tolere edilebilen doz (MTD) seviyesinde fertilite bozukluğu görülmemiştir. Ancak, hayvanlardaki çalışmalar, üreme parametreleri üzerinde etkileri olduğu gösterildiğinden fertilite üzerine advers etkiler göz ardı edilemez.

Teratojenisite

Sıçanlar ve tavşanlardaki reproduktif toksikoloji testleri, maksimum tolere edilen doza (MTD) yakın dozlarda ve/veya maternal toksik dozlarda erlotinibe maruz kalma sonrasında, embriyo/fetüs ölümleri görüldüğüne işaret etmiş, ancak teratojenisite veya anormal pre- veya postnatal fiziksel veya davranışsal gelişim bulgusu saptanmamıştır. Bu çalışmalarda sıçanlar ve tavşanların her ikisinde de maternal toksisite, insanlarda 150 mg erlotinib dozu sonrasındakine benzer plazma maruz kalma düzeylerinde ortaya çıkmıştır.

Etki şekline göre, erlotinib teratojen potansiyele sahiptir. Sıçan ve tavşanlarda, maksimum tolere edilen doza yakın dozlarda ve/veya maternal toksik dozlarda gerçekleştirilen üreme toksikoloji testlerinin verilerine göre, üreme (sıçanlarda embriyotoksisite, embriyo/fetüs ölümleri, tavşanlarda embriyo rezorpsiyonu ve fetotoksisite) ve gelişim toksisitesi (sıçanlarda yavru büyümesinin ve sağkalımının azalması) vardır, ancak teratojenik değildir ve fertiliteyi bozmamaktadır. Bu bulgular klinik olarak anlamlı maruziyetlerde gözlenmiştir.

Diğer

Sıçanlarda UV radyasyonu sonrası hafif derecede fototoksik deri reaksiyonu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Hidroksipropilmetil selüloz
Hidrofobik kolloidal silikondioksit
Sodyum nişasta glikolat Tip A
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Polietilen glikol/makrogol
Talk
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PCTFE-Vinyl Alu/Alu blister ambalajda 30 film tablet içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış/Son kullanma tarihi geçmiş ürünlerin imhası

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SANAYİİ LTD. ŞTİ.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2015/720

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ