KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
TARSİNİB 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir film tablet:
Etkin madde:
Erlotinib hidroklorür ..... 109,28 mg (100 mg erlotinibe eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (pharmatose 200 M) (inek sütünden üretilir) ..... 70,85 mg
Sodyum nişasta glikolat (primojel) 27,2
Sodyum lauril sülfat (SLS) 9,6
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet
Beyaz renkli, bikonveks, yuvarlak film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK):
TARSİNİB, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen exon 19 delesyonu ve/veya exon 21(L858R) mutasyonu, akredite bir laboratuvarda gösterilen, metastatik non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde ve yukarıda tanımlanan mutasyon ve delesyonu olan non-skuamöz 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:
TARSİNİB tedavisi, antikanser terapilerin kullanımında deneyimli olan bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;
Standart doz:
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri:
İleri veya metastatik evre küçük hücreli dışı 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.

Uygulama şekli:
Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Doz ayarlaması gerektiğinde, dozu 50 mg'lık adımlarla düşürmeniz tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 substratları ve düzenleyicileri ile eş zamanlı kullanımında doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 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 fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (AST/SGOT ve ALT/SGPT değerleri > 5 x normal üst sınır) erlotinibin güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Total bilirubini normal üst limitten 3 kat yüksek olan hastalarda TARSİNİB kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:
TARSİNİB'in güvenlilik ve etkililiği böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (serum kreatinin konsantrasyonu >1,5 x normal üst sınır) araştırılmamıştır. Farmakokinetik çalışmalara göre hafif veya orta derece böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). İleri derece böbrek yetmezliği hastalarında TARSİNİB kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
TARSİNİB'in güvenlilik ve etkililiği onaylı endikasyonlarda 18 yaşın altındaki hastalarda araştırılmamıştır. Pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik 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, başarısız kemoterapi sonrası ikinci basamak tedavide önerilen 150 mg doz ile karşılaştırıldığında 300 mg doz kullanımı etkililikte artış göstermemiştir. Güvenlilik verileri 300 mg ve 150 mg dozları arasında karşılaştırılabilirdir ancak, daha yüksek erlotinib dozu alan hastalarda döküntü, interstisyel akciğer hastalığı ve

diyare insidansında sayısal bir artış olmuştur. Halihazırda sigara içen hastalara sigarayı bırakmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5, 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

TARSİNİB, erlotinib veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

EGFR mutasyon durumunun saptanması

Erlotinibin lokal ileri ya da metastatik KHDAK'de birinci basamak tedavide kullanımı değerlendirilirken, hastanın EGFR mutasyon durumunun belirlenmesi önemlidir.

Doku örneğinden elde edilen tümör DNA'sını veya kan (plazma) örneğinden elde edilen dolaşımdaki serbest DNA'yı (cfDNA) kullanan, önceden belirlenmiş pozitiflik limitleri olan ve EGFR mutasyon durumunun belirlenmesi konusunda faydası kanıtlanmış, valide, sağlam, güvenilir ve duyarlı bir test uygulanmalıdır.

Eğer plazma bazlı cfDNA kullanılmış ve sonuç aktive edici mutasyonlar yönünden negatif bulunmuşsa, plazma bazlı testle yalancı negatif sonuçlar çıkması muhtemel olduğundan mümkünse doku testi de yapılmalıdır.

Sigara içenler

Sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde erlotinib plazma konsantrasyonlarının düşük olması sebebiyle, halihazırda sigara içenlere sigarayı bırakmaları önerilmelidir. Konsantrasyondaki düşüş derecesinin klinik olarak anlamlı olması beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.5, 5.1 ve 5.2).

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 faz III çalışmada 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 grubundaki hastalarda %0,4 olmuştur.

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 (ASSS), akciğer infiltrasyonu, alveolittir. Bu semptomlar, erlotinib tedavisine başladıktan birkaç gün sonra ile birkaç ay arasında ortaya çıkmıştır. Eş zamanlı veya öncesindeki kemoterapi, öncesinde radyoterapi, daha önceden mevcut olan parankimal akciğer hastalığı, metastatik akciğer hastalığı veya pulmoner enfeksiyonlar gibi, karıştırıcı

faktörler sık görülmüştür. 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 tedavisi kesilmeli ve gereken uygun tedaviye başlanmalıdır. (bkz. Bölüm 4.8).

Diyare, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği

Erlotinib kullanmakta olan hastaların yaklaşık %50'sinde diyare (bazı nadir vakalarda ölümle sonuçlanabilen) 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 eş zamanlı 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 (özellikle beraber kullanılan kemoterapi ve diğer 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 riski bulunan hastalarda, böbrek fonksiyonları ve potasyum dahil serum elektrolitleri periyodik olarak izlenmelidir.

Hepatotoksisite

Erlotinib tedavisi sırasında, hepatit, akut hepatit ve karaciğer yetmezliği (ölümler dahil) dahil olmak üzere ilaca bağlı ciddi karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir. Risk faktörleri önceden var olan karaciğer hastalığı veya eşlik eden hepatotoksik ilaç kullanımını içermektedir. TARSİNİB ile tedavi sürecinde periyodik karaciğer fonksiyon testleri önerilmektedir. Önceden karaciğer yetmezliği veya biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının izlenme sıklığı artırılmalıdır. Karaciğer hasarına işaret edebilecek semptomları bildiren hastalarda hızlı klinik değerlendirme ve karaciğer fonksiyon testlerinin ölçümü yapılmalıdır. 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 eş zamanlı tedavi alan veya daha önceden peptik ülserasyon veya divertiküler hastalık geçmişi olan hastalarda risk yüksektir. Gastrointestinal perforasyon gelişen hastalarda, TARSİNİB tedavisi kalıcı olarak

kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Oküler hastalıklar
Hastalarda 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. Erlotinib kullanımı sırasında çok seyrek korneal perforasyon veya ülserasyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim
CYP3A4'ün potent indükleyicileri TARSİNİB'in etkililiğini azaltabilirken CYP3A4'ün potent inhibitörleri toksisitede artışa yol açabilir. Bu tip tedavi ajanlarının birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer etkileşim şekilleri
Erlotinib 5'ten yüksek pH seviyesinde çözünürlükte azalma ile karakterizedir. Proton pompası inhibitörleri, H_2 antagonistleri ve antasidler gibi üst gastrointestinal 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, H_2 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.

Etkisi bilinen yardımcı maddeler
TARSİNİB, laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

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 dokularındaki çok sınırlı ekspresyonu sebebiyle bilinmemektedir.

Erlotinib, CYP1A2'nin orta düzey inhibitörü olan siprofloksasin ile birlikte uygulandığında, erlotinibe maruziyet [EAA] %39 oranda anlamlı düzeyde artmış, öte yandan maksimum konsantrasyon (C_{maks}) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim bulunmamıştır. Benzer şekilde, aktif metabolite maruziyet sırasıyla EAA ve C_{maks} seviyeleri için yaklaşık %60 ve %48 oranında artmıştır. Söz konusu artışların klinik anlamlılığı saptanmamıştır. Siprofloksasin veya güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn. fluvoksamin) erlotinib ile kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Erlotinib kaynaklı advers reaksiyonların gözlenmesi halinde, erlotinibin dozu azaltılabilir.

Erlotinibin ön tedavisi veya eş zamanlı uygulaması, prototip CYP3A4 substratları midazolam ve eritromisinin klirensini değiştirmemiştir, ancak midazolamın oral biyoyararlanımını %24'e kadar azalttığı görülmüştür. Başka bir klinik çalışmada, erlotinibin eş zamanlı uygulanan CYP3A4/2C8 substratı paklitakselin farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle diğer CYP3A4 substratlarının klirensi 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. Bağırsakta CYP3A4 ile akciğerde CYP1A1 ile ve tümör dokusunda CYP1B1 tarafından gerçekleştirilen ekstrahepatik metabolizma da erlotinibin metabolik klirensine ayrıca katkıda bulunmaktadır. 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 arttırırlar. 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. Bu nedenle, erlotinib azol antifungalleri (başka deyişle ketakonazol, itrakonazol, vorikonazol) proteaz 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 arttırır ve erlotinib plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde düşürürler. Bir klinik çalışmada erlotinib ve güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisinin (7 gün süreyle, ağızdan günde 1 kez 600 mg) eş zamanlı kullanımı medyan erlotinib EAA seviyelerinde %69'luk düşüş ile sonuçlanmıştır. Rifampisinin 450 mg tek erlotinib dozu ile eş zamanlı uygulaması, erlotinibe ortalama maruziyeti (EAA) rifampisin tedavisi olmaksızın uygulanan tek doz 150 mg erlotinib dozu ile gözlenen seviyenin %57,5'i ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle, erlotinibin CYP3A4 indükleyicileriyle eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır. Erlotinib'in rifampisin gibi güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ile eş zamanlı uygulanması gerektiği hastalarda güvenlilik (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 perforatum*) gibi diğer indükleyicilerle de maruziyet 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 içenler:
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. 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.

CURRENTS çalışmasından elde edilen veriler, sigara içen hastalarda önerilen 150 mg doz ile karşılaştırıldığında 300 mg'lık yüksek erlotinib dozunun fayda gösterdiğine dair herhangi bir kanıt göstermemiştir. Güvenlilik verileri 300 mg ve 150 mg dozları arasında

karşılaştırılabilirdir ancak, daha yüksek erlotinib dozu alan hastalarda döküntü, interstisyel akciğer hastalığı ve diyare insidansında sayısal bir artış olmuştur (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 5.1 ve 5.2).

Erlotinib ve p-glikoprotein inhibitörleri:
Erlotinib, P-glikoprotein etkin maddesi taşıyıcısı için bir substrattır. Pgp inhibitörleri (ör: siklosporin ve verapamil) ile eş zamanlı uygulama erlotinib dağılımını ve /veya eliminasyonunu değiştirebilir. Bu etkileşimin sonucunda, ör. 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. Tmaks ve yarı ömründe herhangi bir değişiklik olmamıştır. Erlotinib ve bir H_2-reseptör antagonisti olan ranitidinin 300 mg'ı ile beraber kullanılması, erlotinibe maruziyeti [EAA] ve C_{maks}'ı sırasıyla %33 ve %54 oranında azaltmıştır. Bu tip ajanlarla eş zamanlı uygulandığında erlotinibin dozunun arttırılmasının maruziyetteki 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 C_{maks} 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 erlotinibin 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 alınmadan en az 2 saat önce veya alındıktan 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:
Erlotinib, platin konsantrasyonlarını artırır. Bir klinik çalışmada karboplatin ve paklitaksel ile birlikte erlotinib kullanımı, toplam platin EAA_{0-48} 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 sınırda 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 preklinik 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 sonraki en az iki hafta boyunca, yeterli doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda erlotinib 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 gözardı edilememektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. TARSİNİB kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda tedavi, ancak anne için beklenen faydaların, fetüs için doğabilecek risklerden daha üstün olması halinde sürdürülmelidir.

Laktasyon dönemi
Erlotinibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Erlotinibin süt üretimindeki etkisini veya anne sütünde bulunmasını değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bebek için potansiyel zarar bilinmediğinden, anneler TARSİNİB kullanırken ve son dozu aldıktan en az 2 hafta sonraya kadar 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
Güvenlilik profilinin özeti
Erlotinibin güvenlilik değerlendirmesi, en az bir doz 150 mg erlotinib monoterapi alan 1500 hastadan ve gemsitabinle kombinasyon halinde 100 mg veya 150 mg erlotinib alan 300 hastanın verilerine dayanmaktadır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)
(TARSİNİB, monoterapi olarak kullanılır.)

EGFR Mutasyonlu Hastaların Birinci Basamak Tedavisi
154 hastada gerçekleştirilen açık etiketli, randomize, Faz III ML20650 çalışmasında EGFR aktive edici mutasyonları olan KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde erlotinibin güvenliliği 75 hastada değerlendirilmiştir.
ML20650 çalışmasında erlotinib ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkiler döküntü ve diyare olmuştur, çoğu şiddet açısından Derece 1 veya Derece 2 düzeyinde olmuş ve girişim olmadan yönetilebilmiştir. Tüm klinik çalışmalar için döküntü ve diyare için tüm derece ve insidans bilgileri aşağıdaki ‘Seçilmiş advers etkilerin tanımı’ bölümünde mevcuttur.

İdame Tedavi
Diğer iki çift kör, randomize, plasebo kontrollü Faz III çalışmalarında BO18192 (SATURN) ve BO25460 (IUNO); erlotinib, birinci basamak kemoterapiden sonra idame olarak uygulanmıştır. Bu çalışmalar, birinci basamak standart platin bazlı kemoterapiyi takiben ileri evre, tekrarlayan veya metastatik KHDAK'li toplam 1532 hastada yürütülmüştür.

BO18192 ve BO25460 çalışmalarında erlotinib ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen advers reaksiyonlar döküntü ve diyaredir.

İkinci ve İleri Basamak Tedavi
Randomize, çift-kör bir çalışmada (BR.21; erlotinib ikinci seçenek tedavi olarak uygulanmıştır), döküntü ve diyare en yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar olmuştur. Çoğu şiddet açısından Derece 1 veya Derece 2 düzeyinde olmuş ve müdahaleye gerek kalmaksızın düzelmişlerdir. Döküntünün başlamasına kadar geçen medyan süre 8 gün ve diyarenin başlamasına kadar geçen medyan süre 12 gün olarak bulunmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Erlotinib ile monoterapi veya kombinasyon halinde kemoterapi alan hastalarda klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası ortamdan raporlanan advers reaksiyonların (ADR) insidansı Tablo 1'de özetlenmektedir.

İstenmeyen etkiler MedDRA organ sistemine göre sıralanmıştır. İstenmeyen etkileri sıklıklarına göre sıralamak için şu terimler kullanılmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥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: Sıklığa göre klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası ortamdan elde edilen advers etkilerin özeti

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın	enfeksiyon*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın	anoreksiya, kilo kaybı
Psikiyatrik hastalıklar	
Çok yaygın	depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	nöropati, baş ağrısı
Göz hastalıkları	
Çok yaygın	keratokonjonktivitis sikka
Yaygın	keratit, konjonktivit
Yaygın olmayan	kirpik değişiklikleri*
Çok seyrek	korneal perforasyonlar, korneal ülserasyon, üveit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın	dispne, öksürük
Yaygın	epistaksis
Yaygın olmayan	interstisyel akciğer hastalığı*
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	diyare*, bulantı, kusma, stomatit, abdominal ağrı, dispepsi, gaz
Yaygın	gastrointestinal kanama*
Yaygın olmayan	gastrointestinal perforasyonlar*
Seyrek	pnömatozis intestinalis
Hepato-biliyer hastalıkları	
Çok yaygın	karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri
Seyrek	karaciğer yetmezliği
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	akut hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	döküntü*, prurit
Yaygın	alopesi, cilt kuruluğu, paronişi, folikülit, akne/akneye benzer dermatit, deri çatlakları

Yaygın olmayan	hirşutizm, kaş değişiklikleri, tırnak kırılması ve kaybı, hiperpigmentasyon gibi hafif deri reaksiyonları
Seyrek	palmar plantar eritrodisestezi sendromu
Çok seyrek	Stevens-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz*
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın	böbrek yetmezliği
Yaygın olmayan	nefrit, proteinüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	yorgunluk, ateş basması, titreme

*Detaylı bilgi için seçili advers reaksiyonların tanımı bölümüne bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Döküntü

Döküntü, dermatit akneiformu içerir. Genel olarak döküntü, güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkabilen veya kötüleşebilen hafif veya orta şiddette eritematöz ve papülopüstüler döküntü şeklinde kendini gösterir. Güneşe maruz kalan hastalar için koruyucu giysiler ve/veya güneş kremi (örn. mineral içerikli) kullanımı tavsiye edilebilir.

Diyare

Diyare dehidrasyona, hipokalemiye ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ölümcül vakaları da içerir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 2: Her bir klinik çalışmada gözlenen döküntü ve ishal insidansı ve derecesinin özeti

Çalışma	**Endikasyon**	**Döküntü (%)**					**Diyare (%)**				
		Derece			**Alınan aksiyon**		**Derece**			**Alınan aksiyon**	
		Hiç	**3**	**4**	**Devam etmeme**	**Mod[1]**	**Hiç**	**3**	**4**	**Devam etmeme**	**Mod[1]**
ML20650	KHDAK	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	KHDAK	49,2	6	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	KHDAK	39,4	5	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	KHDAK	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Pankreas kanseri	-	5		1	2	-	5		1	2

[1] Doz modifikasyonu

Enfeksiyon

Bu, pnömoni, sepsis ve selülit dahil olmak üzere nötropeni olan veya olmayan ciddi enfeksiyonlar olabilir.

Kirpik değişiklikleri

Değişiklikler arasında kirpiklerin uzamaması, aşırı uzaması ve kalınlaşması yer alır.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)
İAH, KHDAK veya diğer ilerlemiş solid tümörlerin tedavisi için erlotinib alan hastalardaki ölümleri içerir (bkz. Bölüm 4.4). Japonya'daki hastalarda daha yüksek bir insidans gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

Gastro-intestinal (Gİ) kanama
Gİ kanamalar ölümle sonuçlanan vakaları içerir (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda, bazı vakalar eş zamanlı varfarin uygulaması ve bazıları eş zamanlı NSAİİ uygulaması ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Gastro-intestinal perforasyonlar arasında ölümler de bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri
Anormallikler arasında alanin aminotransferaz [ALT], aspartat aminotransferaz [AST] ve bilirubin artışı bulunmaktadır. Vakalar çoğunlukla hafif ila orta şiddette, geçici nitelikte veya karaciğer metastazlarıyla ilişkili olmuştur.

Karaciğer yetmezliği
Buna ölümler de dahildir. Risk faktörleri arasında önceden var olan karaciğer hastalığı veya eşlik eden hepatotoksik ilaçlar yer alabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Stevens-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz
Buna ölümler de 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 gönüllülerde, günde iki kez tekrarlanan 200 mg'lık dozlar, yalnızca birkaç günlük doz uygulamasından sonra dahi iyi tolere edilememiştir. 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 grup: Antineoplastik ilaç, protein kinaz inhibitörü, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01EB02

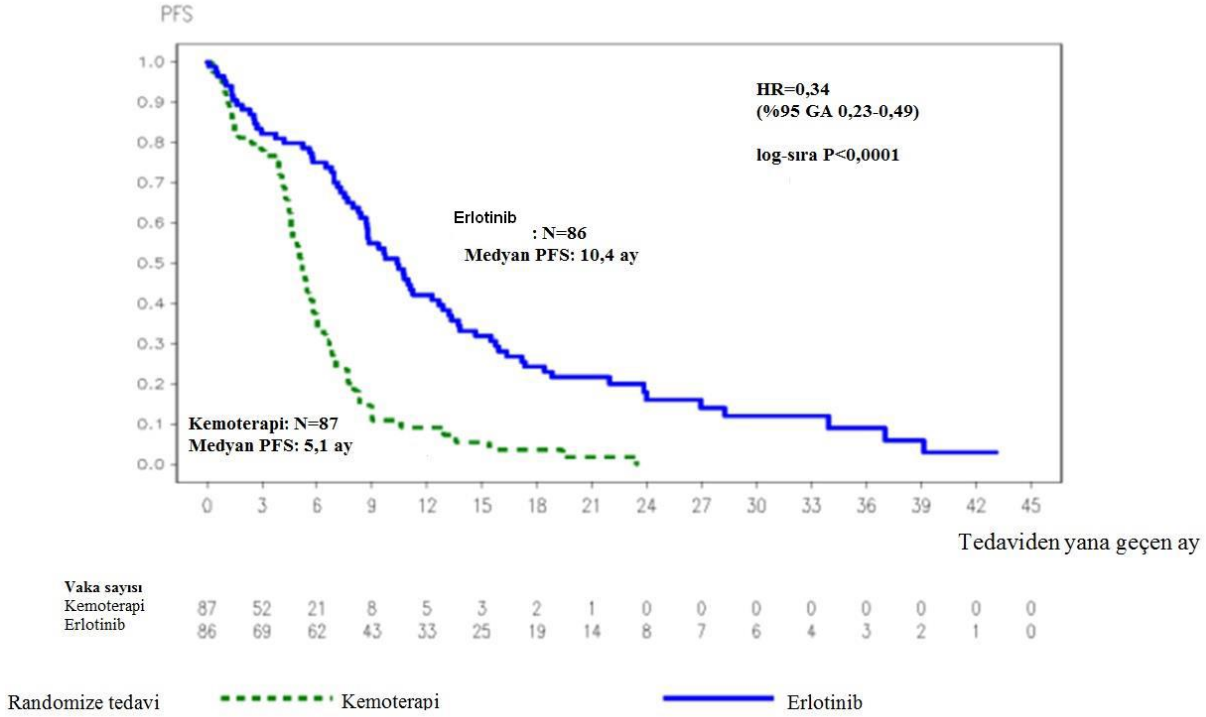
Etki mekanizması:
Erlotinib epidermal büyüme faktör reseptörü/insan epidermal büyüme faktör tip 1 reseptörünün (EGFR, aynı zamanda HER1 olarak bilinen) inhibitörüdür. EGFR'nin intrasellüler fosforilizasyonunu etkili bir şekilde inhibe eder. EGFR/HER1 reseptörü normal hücre ve kanser hücrelerinin hücre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

EGFR mutasyonları antiapopitotik 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 apopitotik yolla hücre ölümü başlamaktadır. EGFR'yi aktive eden bu mutasyonların ekspresyonunun tetiklendiği fare modellerinde tümör regresyonu gözlenmiştir.

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 sağkalımdır (PFS). Etkililik sonuçları Tablo 3'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 3: ML20650 (EURTAC) çalışmasında erlotinibin 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 değerlendirilen **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	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	0,8 [0,47-1,37]	p=0,417

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 KHDAK'nin idame tedavisi (monoterapi olarak erlotinib uygulaması)

KHDAK için birinci basamak kemoterapiden sonra idame olarak erlotinibin etkililiği ve güvenliliği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır (BO18192, SATURN). Bu çalışma, 4 kür platin bazlı ikili kemoterapiden sonra progresyon göstermemiş, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK'li 889 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastalar, hastalık progresyonuna kadar günde bir kere oral olarak erlotinib 150 mg veya plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, tüm hastalarda progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Temel demografik ve hastalık özellikleri, iki tedavi kolu arasında iyi dengelenmiştir. ECOG PS>1 olan, önemli hepatik veya renal komorbiditesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışmada, genel popülasyonda, birincil PFS sonlanım noktası (HR= 0,71 p<0,0001) ve ikincil OS sonlanım noktası (HR= 0,81 p=0,0088) için fayda görülmüştür. Ancak en büyük fayda, önemli bir PFS faydası (HR=0,10, %95 GA, 0,04 - 0,25; p<0,0001) ve 0,83'lük bir genel sağkalım HR'si (%95 GA, 0,34 -2,02) gösteren, EGFR aktive edici mutasyonları olan hastalarda (n= 49) önceden tanımlanmış bir keşif analizinde gözlenmiştir. EGFR mutasyonu pozitif alt gruptaki plasebo hastalarının %67'si, EGFR-TKİ'lerle ikinci veya daha ileri basamak tedavisi almıştır.

BO25460 (IUNO) çalışması, tümörleri EGFR aktive edici bir mutasyon (ekson 19 delesyonu veya ekson 21 L858R mutasyonu) bulundurmayan ve dört kür platin bazlı kemoterapiden sonra hastalık progresyonu göstermemiş ileri evre KHDAK'li 643 hastada gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın amacı, erlotinib uygulanan birinci basamak idame tedavisinin genel sağkalımını, hastalığın ilerlemesi sırasında uygulanan erlotinib ile karşılaştırmaktır. Çalışma birincil sonlanım noktasını karşılamamıştır. Tümörü EGFR aktive edici bir mutasyon bulundurmayan hastalarda birinci basamak idame tedavisinde erlotinibin genel sağkalımı, ikinci basamak tedavi olarak uygulanan erlotinibden üstün değildir (HR= 1,02, %95 GA, 0,85 – 1,22, p=0,82). PFS'nin ikincil sonlanım noktası, idame tedavisinde erlotinib ve plasebo arasında fark göstermemiştir (HR=0,94, %95 GA, 0,80 - 1,11; p=0,48).
BO25460 (IUNO) çalışmasından elde edilen verilere göre, EGFR aktive edici mutasyonu olmayan hastalarda birinci basamak idame tedavisi için erlotinib kullanımı önerilmemektedir.

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 sonlanım noktaları: genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım (PFS), yanıt oranı, yanıt süresi, akciğer kanserine bağlı belirtilerin (öksürük, dispne ve ağrı) kötüleşmesine dek geçen süre ve güvenliliktir. 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, %9'unda başlangıç ECOG PS 3'tür. 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 GA, 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 GA, 5,5 - 7,8 ay) plasebo grubunda 4,7 aydır (%95 GA, 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 GA, 0,6-1) veya 0-1 (HR = 0,73, %95 GA, 0,6-0,9), erkek (HR = 0,76, %95 GA, 0,6-0,9) veya kadın (HR = 0,8, %95 GA, 0,6-1,1), <65 yaş (HR = 0,75, %95 GA, 0,6-0,9) veya daha yaşlı hastalar (HR = 0,79, %95 GA, 0,6-1), daha önce bir rejim alan hastalar (HR = 0,76, %95 GA, 0,6-1) veya daha önce birden fazla rejim alan (HR = 0,75, %95 GA, 0,6-1), beyazlar (HR = 0,79, %95 GA, 0,6-1) veya Asyalı hastalar (HR = 0,61, %95 GA, 0,4-1), adenokarsinomu olanlar (HR = 0,71, %95 GA, 0,6-0,9) veya skuamöz hücreli karsinomu olanlar (HR = 0,67, %95 GA, 0,5-0,9). Şu hastalarda ise benzer değildir: diğer histolojileri olanlar (HR 1,04, %95 GA, 0,7-1,5), tanıda hastalığı evre IV olan hastalar (HR = 0,92, %95 GA, 0,7-1,2) veya tanıda hastalığı evre <IV olanlar (HR = 0,65, %95 GA, 0,5-0,8). Daha önce hiç sigara içmemiş olan hastalar, şu anda veya eskiden sigara içenlere nazaran (HR = 0,87, %95 GA, 0,71-1,05) erlotinibden daha fazla fayda sağlamıştır (sağkalım HR = 0,42, %95 GA, 0,28-0,64).

EGFR ekspresyon durumu bilinen hastaların %45 kadarında, EGFR pozitif tümörleri olanların tehlike oranı 0,68 (%95 GA, 0,49-0,94) ve EGFR-negatif tümörü olanların tehlike oranı 0,93 (%95 GA, 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 GA, 0,61-0,98) olarak saptanmıştır.

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

Objektif yanıt oranı, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) göre erlotinib grubunda %8,9 olarak saptanmıştır (%95 GA, 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 GA, 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.
Lokal ileri veya metastatik, sigara içen (yılda ortalama 38 paket) KHDAK hastalarında kemoterapi sonrası ikinci basamak tedavide iki erlotinib dozunun karşılaştırıldığı (300 mg'a karşılık 150 mg) çift-kör, randomize Faz III çalışmada (MO22162, CURRENTS), 300 mg doz progresyonsuz sağkalım faydası göstermemiştir (sırasıyla 7 hafta ve 6.86 hafta).

Sekonder sonlanım noktalarının tümü primer sonlanım noktalarıyla tutarlıdır ve günde 300 mg ve 150 mg erlotinib ile tedavi edilen hastalar arasında sağkalım farkı görülmemiştir (HR 1,03, %95 GA 0,8 – 1,32). Güvenlilik verileri, 300 mg ve 150 mg dozları arasında karşılaştırılabilirdir ancak, daha yüksek erlotinib dozu alan hastalarda döküntü, interstisyel akciğer hastalığı ve diyare insidansında sayısal bir artış olmuştur. CURRENTS çalışmasından elde edilen veriler, sigara içen hastalarda önerilen 150 mg doz ile karşılaştırıldığında 300 mg dozla herhangi bir yarar görülmediğini göstermiştir.

Bu çalışmadaki hastalar EGFR mutasyon durumuna göre seçilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 ve 5.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulama sonrasında erlotinib ortalama doruk plazma düzeylerine oral dozdan yaklaşık 4 saat sonra ulaşır. 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 karaciğerde 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 klirensine potansiyel olarak yardım eder.

Tespit edilen 3 ana metabolik 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 preklinik *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 klirens 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 klirens 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 klirensi ile birliktelik göstermiştir. Bu farklılıkların klinik relevansı belli değildir. Bununla birlikte, sigara içenlerde daha hızlı bir erlotinib klirensi 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 1.056 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). $EAA_{0\text{-}inf}$ için geometrik ortalama sigara içmeyenlerde 18726 ngxh/mL ve sigara içenlerde 6.718 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 KHDAK çalışmasında, halihazırda sigara içenlerde erlotinib için kararlı durum plazma konsantrasyonu 0,65 mcg/mL (n=16) 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 klirensinde %24'lük bir artış gözlenmiştir. Daha önce sigara içmiş olan KHDAK 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) (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 ve 5.1).
Farmakokinetik çalışmaların sonuçlarına göre, plazma konsantrasyonlarını düşürebileceği için, halihazırda sigara içen hastalara TARSİNİB tedavisi alırken sigarayı bırakmaları önerilmelidir.

Popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen sonuçlara göre bir opioid varlığının maruziyeti %11 oranında artırdığı görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalara özgün çalışmalar bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalara özgün çalışmalar bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Erlotinib birincil olarak karaciğer aracılığıyla metabolize edilir. Solid tümörleri olan ve orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda (Child-Pugh skoru 7-9) erlotinib $EAA_{0\text{-}t}$ ve C_{maks} geometrik ortalaması sırası ile 27.000 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 29.300 ngxh/mL ve 1.090 ng/mL şeklindedir. C_{maks} değerinin orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda istatiksel 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. Popülasyon farmakokinetik analizinde, total bilirubinin artmış serum konsantrasyonlarının daha düşük erlotinib klirensi hızı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 fertiliteyi 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 karsinojenisite çalışmaları insan terapötik maruziyetini aşan maruziyetlere kadar negatif olmuştur (C_{maks} ve/veya EAA'ya dayanarak, sırası ile 2 kata ve 10 kata kadar daha fazla).

Sıçanlarda UV irradyasyonu sonrası hafif derecede fototoksik deri reaksiyonu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (pharmatose 200 M) (inek sütünden üretilir)
Mikrokristalin selüloz (avicel pH 102)
Sodyum nişasta glikolat (primojel)

Sodyum lauril sülfat (SLS)
Kolloidal silikon dioksit (aerosil 200)
Magnezyum stearat

Opadry Beyaz OY 58900:
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 niteliği ve içeriği
Şeffaf PVC/Aklar ve Aluminyum folyo blister ile ambalajlanır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 30 tablet içeren blister kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI
2017/690

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 15.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ