

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİNİTOL 25 mg film kaplı 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:

Laktoz monohidrat 26,31 mg (inek sütünden elde edilmektedir)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yuvarlak, bikonveks, sarımsı beyaz renkli, tek taraf baskılı (T 25) çentiksiz film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK):

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

BİNİTOL 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 BİNİTOL tedavisine başlamadan önce EGFR mutasyon testi yapılmalıdır.

Önerilen günlük BİNİTOL 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 BİNİTOL uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Eğer ciddi advers olaylar gelişirse, doz azaltımı veya BİNİTOL'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 BİNİTOL kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Erlotinib'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 BİNİTOL kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

BİNİTOL'nın güvenlik ve etkililiği 18 yaşın altındaki hastalarda araştırılmamıştır. Pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

BİNİTOL'ün güvenlik 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 BİNİTOL dozu 300 mg'dır.

Sigara içmeye devam eden hastalarda, kemoterapi sonrası ikinci basamak tedavide önerilen 150 mg doz ile karşılaştırıldığında 300 mg doz kullanımı etkinlikte artış göstermemiştir. Güvenlik verileri 300 mg ve 150 mg dozları arasında karşılaştırılabilir 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

BİNİTOL, 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

BİNİTOL'ün 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 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 bulunduğu şüphe edilen hastalarda bildirilen tanılara bazı örnekler, pnömoni, radyasyon pnömonisi, aşırı duyarlılık pnömonisi, interstisyel pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, obliteratif bronşiyolit, pulmoner fibrozis, akut solunum sıkıntısı sendromu (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, BİNİTOL tedavisi tanısal değerlendirmeler tamamlanana dek kesilmelidir. İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı konacak olursa, BİNİTOL 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 ölümlerle

sonuçlanabilen) gözlenmiş olup, orta ve şiddetli diyarenin loperamid ile tedavi edilmesi gerekir. Bazı olgularda dozun düşürülmesi gerekli olabilir. Klinik çalışmalarda 50 mg'lık adımlar şeklinde doz düşürülmesi yapılmıştır. 25 mg'lık adımlar şeklinde doz azaltma üzerine çalışılmamıştır. Şiddetli veya inatçı diyare, bulantı, iştahsızlık ve dehidratasyon ile birlikte kusma görülmesi halinde BİNİTOL tedavisi kesilmeli ve dehidratasyonu tedavi etmek için gerekli önlemler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Hipokalemi ve akut renal yetmezliği vakaları (bazıları ölümcül olabilen) seyrek olarak bildirilmiştir. Bazı renal yetmezlikler eşzamanlı kemoterapi uygulaması ile iç içe girerken, bazıları da diyareye, kusma ve/veya iştahsızlığa bağlı dehidratasyona sekonder olmuştur. Daha şiddetli veya inatçı diyare vakalarında veya dehidratasyona yol açan vakalarda, özellikle kötüleştiren risk faktörü (özellikle beraber kullanılan kemoterapi ve diğer ilaçlar, semptomlar veya hastalıklar veya ileri yaş dahil diğer yatkınlık durumları) bulunan hasta gruplarında, BİNİTOL 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.

Hepatit, hepatik yetmezlik

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

Gastrointestinal perforasyon

BİNİTOL kullanan hastalarda yaygın olmayan (bazı vakalarda ölümlü 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, BİNİTOL tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Büllöz veya ekfoliyatif deri hastalıkları

Steven Johnson sendromu/toksik epidermal nekrolizi işaret eden çok seyrek vakaları içeren,

bazıları ölümcül olabilen büllöz, kabartılı ve eksfoliyatif deri rahatsızlıkları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar ciddi büllöz, kabartılı ve eksfoliyatif deri rahatsızlıkları geliştirirse, BİNİTOL tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir. Büllöz ve eksfoliyatif 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 BİNİTOL tedavisine ara verilmelidir veya kesilmelidir. Eğer keratit teşhis edilmişse tedaviye devam edilmesinin risk-yarar değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır. BİNİTOL 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 BİNİTOL'ün 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, H₂ antagonistleri ve antasidler gibi üst gastro-intestinal sistemin pH'sını değiştiren tıbbi ürünler, erlotinibin çözünürlüğünü dolayısıyla biyoyararlanımını değiştirebilir. Bu ürünlerle birlikte kullanıldığında BİNİTOL 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). BİNİTOL tedavisi sırasında antasid kullanımı gerekliyse, günlük BİNİTOL dozundan en az 4 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Diğer

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

Yardımcı maddeler:

Her bir BİNİTOL tablet, laktoz monohidrat içerir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Erlotinib ve diğer CYP substratları Erlotinib CYP1A1'in potent bir inhibitörü, CYP3A4 ve CYP2C8'in orta derecede inhibitörü ve *in vitro* UGT1A1 ile glukoronidasyonun güçlü bir inhibitörüdür. CYP1A1'in güçlü inhibisyonunun fizyolojik bağlamı CYP1A1'in insan 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 (Cmaks) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim bulunmamıştır. Benzer şekilde, aktif metabolite maruziyet sırasıyla EAA ve Cmaks 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.

Erlotinib'in ön tedavisi veya eş zamanlı uygulaması, prototip CYP3A4 substratları midazolam ve eritromisinin klerensini 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 klerensi ile anlamlı etkileşimlerin olması pek mümkün değildir.

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

bilirubin serum konsantrasyonu ortaya koyabilir ve bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Erlotinib insanlarda karaciğerde hepatik sitokromlar, birincil olarak CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP1A2 ile metabolize edilmektedir. Bağırsakta CYP3A4 ile akciğerde CYP1A1 ile ve tümör dokusunda CYP1B1 tarafından gerçekleştirilen ekstrahepatik metabolizma da erlotinibin metabolik klerensine 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 arttırmaları. CYP3A4 metabolizmasının ketokonazol ile inhibisyonu (5 gün süreyle, ağızdan günde iki kez 200 mg) artmış bir erlotinibe maruz kalma (medyan erlotinib maruziyetinde %86 artış [EAA - eğri altı alan]) ve yalnızca erlotinibe kıyasla C_{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 artırır ve erlotinib plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde düşürürler. Bir klinik çalışmada erlotinib ve güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin (7 gün süreyle, ağızdan günde 1 kez 600 mg) eş zamanlı kullanımı medyan erlotinib EAA seviyelerinde %69'luk düşüş ile sonuçlanmıştır. Rifampisin 450 mg tek erlotinib dozu ile eşzamanlı 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, BİNİTOL 'ün CYP3A4 indükleyicileriyle eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır. BİNİTOL'ün rifampisin gibi güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ile eşzamanlı 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

BİNİTOL 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 BİNİTOL 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 karşılaştırılabilir 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 eşzamanlı 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 [Cmaks] sırasıyla %46 ve %61 azaltmıştır. Tmaks ve yarı ömründe herhangi bir değişiklik olmamıştır. Erlotinib ve bir H2-reseptör antagonisti olan ranitidinin 300 mg'ı ile beraber kullanılması, erlotinibe maruziyeti [EAA] ve Cmaks'ı sırasıyla %33 ve %54 oranında azaltmıştır. Bu tip ajanlarla eşzamanlı 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 Cmaks sırasıyla sadece %15 ve %17 oranında azalmıştır. Antasitlerin erlotinib emilimi üzerindeki etkisi araştırılmamıştır, ancak emilim bozularak plazma seviyelerinde düşüşe yol açabilir. Özet olarak, erlotinibin proton pompası inhibitörleri ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır. BİNİTOL ile tedavi sırasında antasitlerin kullanımı düşünülüyorsa, bu ilaçların BİNİTOL'ün günlük dozundan en az 4 saat önce veya 2 saat sonra alınması gerekir. Ranitidin kullanımı düşünülüyorsa, ayrı saatlere bölünerek kullanılmalı, başka deyişle BİNİTOL 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 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 Cmaks düzeyi sınırdan bir artış göstermektedir. Kapesitabin farmakokinetiği üzerinde erlotinibin anlamlı etkisi bulunmamaktadır.

Erlotinib ve proteazom inhibitörleri

Çalışma mekanizmasına bağlı olarak, borteomib 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:

Erlotinib'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 BİNİTOL 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 (bkz. Bölüm 5.3), gözardı edilememektedir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. BİNİTOL kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda tedavi, ancak anne için beklenen faydaların, fetus 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 BİNİTOL 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

Erlotinibin güvenlik 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.

Erlotinib ile monoterapi veya kombinasyon halinde kemoterapi alan hastalarda ortaya çıkan advers reaksiyonların insidansı Ulusal Kanser Enstitüsü - Ortak Toksikite Kriterleri (NCI-CTC) Derecesine göre Tablo 1'de özetlenmektedir. Listelenen istenmeyen etkiler erlotinib ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna göre daha sık ($\geq 3\%$) ve erlotinib grubunda hastaların en az %10'unda ortaya çıkan advers reaksiyonlardır. Diğer klinik çalışmalarda ortaya çıkan istenmeyen etkiler Tablo 2'de özetlenmektedir.

Klinik araştırmalarda ortaya çıkan istenmeyen etkiler Tablo 1'de MedDRA organ sistemine göre sıralanmıştır. İstenmeyen etkileri sıklıklarına göre sıralamak için şu terimler kullanılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

(BİNİTOL, 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. Bu hastalarda yeni güvenlilik sinyalleri gözlenmemiştir.

ML20650 çalışmasında erlotinibin ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkiler döküntü ve diyare olmuştur (sırasıyla %80 ve %57), çoğu Evre 1/2'dir ve girişim olmadan yönetilebilmiştir. Evre 3 döküntü ve diyare, hastaların sırasıyla %9'u ve %4'ünde görülmüştür. Evre 4 döküntü veya diyare görülmemiştir. Hem döküntü hem de diyare, hastaların %1'inde erlotinibin bırakılmasına neden olmuştur. Döküntü ve diyare için doz modifikasyonları (kesilmeler veya azaltmalar), sırasıyla hastaların %11'i ve %7'sinde gerekli olmuştur.

İkinci ve İleri Basamak Tedavi

Randomize, çift-kör bir çalışmada (BR.21; erlotinib ikinci seçenek tedavi olarak uygulanmıştır), döküntü (%75) ve diyare (%54) en yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar olmuştur. Çoğu şiddet açısından evre 1 veya evre 2 düzeyinde olmuş ve müdahaleye gerek kalmaksızın düzelmişlerdir. Evre 3/4 döküntü ve diyare erlotinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %9'unda ve %6'sında ortaya çıkmıştır ve her biri hastaların %1'inin çalışmadan ayrılması ile sonuçlanmıştır. Döküntü ve diyare için hastaların sırasıyla %6 ve %1'inde doz düşüşüne ihtiyaç olmuştur. BR.21 çalışmasında, döküntünün başlamasına kadar geçen medyan süre 8 gün ve diyarenin başlamasına kadar geçen medyan süre 12 gün olarak bulunmuştur.

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

Tablo 1: BR.21 (Erlotinib ile tedavi) ve PA.3 (Erlotinib+gemsitabin ile tedavi) çalışmalarında hastaların %≥10’unda görülen ve plasebo grubuna göre daha sık (≥ 3%) görülen yan etkiler

NCI-CTC Evresi	Erlotinib(BR.2) N = 485			Erlotinib(PA.3) N = 259			Sıklık kategorisi ve en yüksek insidans
	Tüm Evreler	3	4	Tüm Evreler	3	4	
MedDRA Tercih edilen terimi	%	%	%	%	%	%	
<i>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</i>							
Enfeksiyon*	24	4	0	31	3	<1	çok yaygın
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i>							
Anoreksiya	52	8	1	-	-	-	çok yaygın
Kilo azalması	-	-	-	39	2	0	çok yaygın
<i>Göz hastalıkları</i>							
Kuru göz sendromu	12	0	0	-	-	-	çok yaygın
Konjunktivit	12	<1	0	-	-	-	çok yaygın
<i>Psikiyatrik hastalıklar</i>							
Depresyon	-	-	-	19	2	0	çok yaygın
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>							
Nöropati	-	-	-	13	1	<1	çok yaygın
Baş ağrısı	-	-	-	15	<1	0	çok yaygın
<i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</i>							
Dispne	41	17	11	-	-	-	çok yaygın
Öksürük	33	4	0	16	0	0	çok yaygın
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>							
Diyare**	54	6	<1	48	5	<1	çok yaygın
Bulantı	33	3	0	-	-	-	çok yaygın
Kusma	23	2	<1	-	-	-	çok yaygın
Stomatit	17	<1	0	22	<1	0	çok yaygın
Karın ağrısı	11	2	<1	-	-	-	çok yaygın
Dispepsi	-	-	-	17	<1	0	çok yaygın
Flatulans	-	-	-	13	0	0	çok yaygın

NCI-CTC Evresi	BİNİTOL (BR.21) N = 485			BİNİTOL (PA.3) N = 259			Sıklık kategorisi ve en yüksek insidans
	Tüm Evreler	3	4	Tüm Evreler	3	4	
MedDRA Tercih edilen terimi	%	%	%	%	%	%	
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>							
Döküntü***	75	8	<1	69	5	0	çok yaygın
Kaşıntı	13	<1	0	-	-	-	çok yaygın
Kuru cilt	12	0	0	-	-	-	çok yaygın
Alopesi	-	-	-	14	0	0	çok yaygın
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>							
Yorgunluk	52	14	4	73	14	2	çok yaygın
Pireksi	-	-	-	36	3	0	çok yaygın
Titreme	-	-	-	12	0	0	çok yaygın

* 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
- Eşik altında kalan yüzdeye denk gelir.

Tablo 2: Sıklığa Göre Advers Etkilerin Özeti

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)	Çok seyrek (<1/10.000)
Göz hastalıkları		- Keratit - Konjunktivit ¹	- Kirpik değişiklikleri ²		- Korneal perforasyonlar - Korneal ülserasyon - Üveit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		- Epistaksis	- İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) ³		
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare ⁷	- Gastrointestinal kanama ^{4,7}	- Gastrointestinal perforasyonlar ⁷		
Hepato-biliyer hastalıkları	- Karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri ⁵			- Karaciğer yetmezliği ⁶	
Deri ve deri	- Döküntü	- Alopesi	- Hirşutizm	- Palmar	- Stevens-

altı doku hastalıkları		- Cilt kuruluğu ¹ - Paronişi - Folikülit - Akne/akneye benzer dermatit - Deri çatlakları	- Kaş değişiklikleri - Tırnak kırılması ve kaybı -Hiperpigmentasyon gibi hafif deri reaksiyonları	plantar eritrodisestezi sendromu	Johnson sendromu /Toksik epidermal nekroliz ⁷
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		- Böbrek yetmezliği ¹	- Nefrit ¹ - Proteinüri ¹		

¹ PA.3 klinik çalışmasında.

² Kirpiklerin uzaması, anormal uzaması ve kalınlaşmasını içerir.

³ KHDAK veya diğer gelişmiş solid tümörlerin tedavisinde erlotinib kullanan hastaların fatalitesini içerir. Japonya'daki hastalarda daha yüksek insidans görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

⁷ Fataliteler dahildir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 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 kişilerde tekrarlanan günde iki kez 200 mg dozu, doz uygulamasının henüz birkaç gün sonrasında itibaren kötü tolere edilmiştir. Bu çalışmaların verilerine dayanarak, önerilen dozun üzerinde diyare, döküntü ve olası karaciğer transaminazları yükselmesi gibi şiddetli advers olaylar ortaya çıkabilir.

Yönetim

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaç, protein kinaz inhibitörü

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 fosforilasyonunu etkili bir şekilde inhibe eder. EGFR/HER1 reseptörü normal hücre ve kanser hücrelerinin hücre yüzeylerinde eksprese edilir. Klinik dışı modellerde, EGFR fosfotirozininin inhibisyonu hücre stazı ve/veya ölümü ile sonlanmaktadır.

EGFR mutasyonları antiapoptotik ve proliferatif sinyal yollarında konstitütif aktivasyona yol açabilir. Erlotinibin bu EGFR mutasyon pozitif tümörlerde EGFR aracılı sinyalleri engelleyen güçlü etkisi, EGFR'nin mutant kinaz bölgesindeki ATP bağlayan bölgesine erlotinib 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.

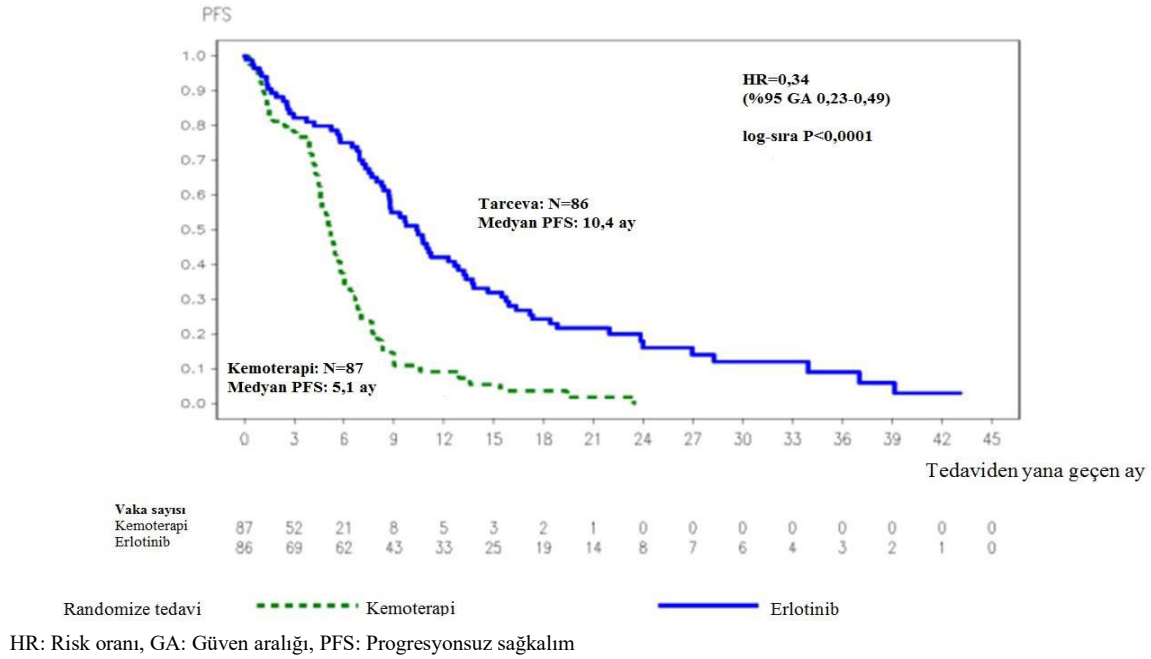
Klinik etkililik

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

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

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

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



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

(n=173)					
Kesim tarihi: Nisan 2012	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.

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

İkinci-üçüncü basamak tedavi olarak erlotinib ilacının etkililik ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (BR.21) gösterilmiştir. Bu çalışmada yer alan 731 hastada en az bir kemoterapi rejiminden sonra lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK vardır. Hastalar günde bir kere oral olarak erlotinib 150 mg veya plasebo almak üzere 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Çalışma son noktaları: genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım (PFS), yanıt oranı, yanıt süresi, akciğer kanserine bağlı belirtilerin (öksürük, dispne ve ağrı) kötüleşmesine dek geçen süre ve güvenliliği. 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, 0,60 – 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 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, 0,6-1,0) 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 = 0,80, %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- 1,0), daha önce bir rejim alan hastalar (HR = 0,76, %95 GA, 0,6-1,0) veya daha önce birden fazla rejim alan (HR = 0,75, %95 GA, 0,6-1,0), beyazlar (HR = 0,79, %95 GA, 0,6-1,0) veya Asyalı hastalar (HR = 0,61, %95 GA, 0,4-1,0), 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 8,0 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 – 12,0). 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 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 0,80 – 1,32). Güvenlik verileri, 300 mg ve 150 mg dozları arasında karşılaştırılabilir 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 görülmediği göstermiştir.

CURRENT çalışmasındaki 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, 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 klerensine 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 prelinik *in vitro* deneyler ve *in vivo* tümör modellerindeki erlotinib ile karşılaştırılabilir etkiye sahiptir. Bunlar plazmada erlotinibin <%10'u oranında mevcut bulunup, erlotinib ile benzer farmakokinetik gösterirler.

Eliminasyon:

Erlotinib büyük oranda metabolitleri halinde birincil olarak feçes ile atılırken (>%90), renal eliminasyon bir oral dozun yalnızca küçük bir miktarına (yaklaşık %9) karşılık gelir. Tek ajan olarak erlotinib verilen 591 hastadaki bir popülasyon farmakokinetik analizi, 36,2 saatlik ortalama yarı-ömürle, 4,47 L/saatlik ortalama görünen klerens ortaya koymuştur. Bu nedenle, kararlılık durumu plazma konsantrasyonlarına ulaşılmasının yaklaşık 7-8 gün içinde gerçekleşmesi beklenmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Beklenen görünür klerens ile hasta yaşı, vücut ağırlığı, cinsiyet ve etnik özellikler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Erlotinib farmakokinetiğini değiştiren hastaya ait faktörler, serum total bilirubin, albümin ve alfa-1 asit glikoprotein konsantrasyonları ve sigara kullanımının devam etmesidir. Artmış total bilirubin serum konsantrasyonları ve albümin ve alfa-1 asit glikoprotein konsantrasyonları daha yavaş hızda erlotinib klerensi ile birliktelik göstermiştir. Bu farklılıkların klinik relevansı belli değildir. Bununla birlikte, sigara içenlerde

daha hızlı bir erlotinib klerensi gözlenmiştir. Bu durum, tek bir oral doz olarak 150 mg erlotinib alan, sigara içmeyen ve halihazırda sigara içen sağlıklı bireylerde yapılan farmakokinetik çalışmada doğrulanmıştır. C_{maks} 'ın geometrik ortalaması sigara içmeyenlerde 1056 ng/mL iken sigara içenlerde 689 ng/mL olmuştur ve sigara içenler için sigara içmeyenlere göre ortalama oran %65,2'dir (95% GA: 44,3 ila 95,9, $p = 0,031$). EAA0- inf için geometrik ortalama sigara içmeyenlerde 18726 ngxh/mL ve sigara içenlerde 6718 ngxh/mL olmuştur ve ortalama oran %35,9'dur (95% GA: 23,7 ila 54,3, $p < 0,0001$). C24h için geometrik ortalama sigara içmeyenlerde 288 ng/mL ve sigara içenlerde 34,8 ng/mL olmuştur ve ortalama oran %12,1'dir (95% GA: 4,82 ila 30,2, $p = 0,0001$).

Pivotal faz III KHDAK çalışmasında, halihazırda sigara içenlerde erlotinib için kararlı durum plazma konsantrasyonu 0,65 mcg/mL olmuştur ve bu değer sigarayı bırakanlarda veya hiç sigara içmemiş bireylerde görülen konsantrasyonun iki katından daha azdır (1,28 mcg/mL, $n=108$). Bu etki ile birlikte görülen erlotinib plazma klerensinde %24'lük bir artış gözlenmiştir. Daha önce sigara içmiş olan 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).

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

Pediyatrik populasyon:

Pediyatrik hastalara özgün çalışmalar bulunmamaktadır.

Geriatrik populasyon:

Yaşlı hastalara özgün çalışmalar bulunmamaktadır.

Karaciğer bozukluğu:

Erlotinib birincil olarak karaciğer aracılığıyla metabolize edilir. Solid tümörleri olan ve orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda (Child-Pugh skoru 7-9) erlotinib EAA0-t ve C_{maks} geometrik ortalaması sırası ile 27000 ngxh/mL ve 805 ng/mL olmuştur ve

bu değerler primer karaciğer kanseri veya hepatik metastazları olanlar da dahil olmak üzere hepatik fonksiyonları yeterli olan hastalarda sırası ile 29300 ngxh/mL ve 1090 ng/mL şeklindedir. Cmaks değerinin orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olmasına karşın bu farkın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünölmektedir. şiddetli hepatik disfonksiyonun erlotinib farmakokinetiği üzerindeki etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Popölasyon farmakokinetik analizinde, total bilirubinin artmış serum konsantrasyonlarının daha düşük erlotinib klerensi hızı ile ilişkili olduğu görölmüştür.

Böbrek bozukluğu:

Erlotinib ve metabolitlerinin böbrekler tarafından atılımı önemli ölçüde değildir. Tek bir dozun %9'dan azı idrar ile atılmaktadır. Popölasyon farmakokinetik analizinde, erlotinib klerensi ve kreatinin klerensi arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki görölmemiştir ancak kreatinin klerensi 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 görölmüştür.

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 fertilitiyi olumsuz bozmamıştır. Bu bulgular klinik olarak anlamlı tüm maruziyetlerde görölmüştür.

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 (Cmaks 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 ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmektedir)

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

HPMC

Film kaplama karışımı:

Opadry White 03F180011 (Titanyum dioksit, hipromelloz, makrogol)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde, PVC-Alu blisterde, 30 film kaplı tablet 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

Dr. Sertus İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Bağcılar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2023/177

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.05.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’NİN YENİLENME TARİHİ