



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-104831957-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-104831957-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERLOTINIB 100 mg – 150 mg; aprobado por Certificado N° 52.609.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS, ERLOTINIB 100 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-58817760-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-58818319-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.609, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-104831957-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.06.29 16:36:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.29 16:37:00 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Tarceva® 100 mg y 150 mg comprimidos recubiertos
Erlotinib
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta *Información para el Paciente*. (Consulte la Sección 4. *Posibles reacciones adversas*).

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Tarceva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tarceva
3. Cómo tomar Tarceva
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Tarceva
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES TARCEVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Tarceva contiene el principio activo erlotinib. Tarceva es un medicamento utilizado para tratar el cáncer y actúa impidiendo la actividad de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se sabe que esta proteína está implicada en el crecimiento y propagación de las células tumorales.

Tarceva está indicado para adultos. Le pueden recetar este medicamento si padece cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estado avanzado. Se lo pueden recetar como tratamiento inicial o tratamiento si su enfermedad permanece prácticamente sin cambios tras la quimioterapia inicial, ya que sus células cancerígenas presentan mutaciones específicas en el EGFR. Se lo pueden recetar también si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenar su enfermedad.

Revisión octubre 2021: FINAL.

1

Le pueden recetar también este medicamento en combinación con otro tratamiento denominado gemcitabina si padece cáncer de páncreas en un estado metastásico.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TARCEVA

No tome Tarceva

- Si es alérgico a erlotinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional, Composición de Tarceva*).

Precauciones y advertencias

- Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en su sangre o influir en su efecto (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina, hipérico [*Hierba de San Juan*] o inhibidores del proteasoma), consulte a su médico. En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar las reacciones adversas de Tarceva y, por lo tanto, su médico necesitará ajustar su tratamiento. Su médico se debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando Tarceva.
- Si toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombosis o coágulos, por ejemplo, warfarina), ya que Tarceva puede hacerle más propenso a sufrir hemorragias. Consulte a su médico, él necesitará hacerle algunos análisis de sangre de forma regular.
- Si está tomando estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), puesto que Tarceva puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiólisis) provocando daño en el riñón, consulte a su médico.
- Si usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas oculares, como ojos muy secos, inflamación de la parte frontal del ojo (córnea) o úlceras que comprenden la parte frontal del ojo, informe a su médico.

Consulte también a continuación “*Uso de Tarceva con otros medicamentos*”.

Debe comentar a su médico:

- Si tiene *de pronto* dificultad para respirar asociada con tos o fiebre ya que, si es así, su médico puede que tenga que darle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con Tarceva.
- Si tiene diarrea, ya que su médico puede que tenga que darle un antidiarreico (por ejemplo, loperamida).

Revisión octubre 2021: FINAL.

2

- De forma inmediata en caso de que tenga diarrea persistente o grave, náuseas, pérdida de apetito o vómitos, ya que su médico puede que tenga que interrumpir la administración de Tarceva y *tener que tratarle a usted en el hospital*.
- Si tiene dolor agudo en el abdomen, ampollas o descamación grave de la piel. Su médico puede tener que interrumpir o poner fin a su tratamiento.
- Si presenta empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, mayor lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, por favor informe a su médico o enfermero inmediatamente ya que puede necesitar tratamiento urgente (*consulte la Sección 4. Posibles reacciones adversas*).
- Si también está tomando una estatina y sufre dolor muscular inexplicable, dolor con la palpación o calambres. Su médico puede tener que interrumpir o suspender su tratamiento.

Consulte también a continuación “*Sección 4. Posibles reacciones adversas*”.

Enfermedad del hígado o riñón

Se desconoce si Tarceva tiene un efecto inadecuado en caso de que su hígado o sus riñones no funcionen normalmente. No se recomienda el tratamiento con este medicamento si tiene una enfermedad hepática grave o una afección renal grave.

Trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert

Si tiene un trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert, su médico le deberá administrar el tratamiento con Tarceva con precaución.

Pacientes fumadores

Es recomendable que deje de fumar si está siendo tratado con Tarceva, ya que fumar puede disminuir la cantidad de este medicamento en la sangre.

Niños y adolescentes

Tarceva no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el tratamiento con este medicamento en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Tarceva

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Revisión octubre 2021: FINAL.

3

Toma de Tarceva con los alimentos y bebidas

No tome Tarceva con alimentos. Consulte también en la “*Sección 3. Cómo tomar Tarceva*”.

Embarazo y lactancia

- Evite quedarse embarazada mientras tome Tarceva. Si puede quedarse embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante, al menos, 2 semanas siguientes a la toma del último comprimido de Tarceva.
- Si queda embarazada mientras toma Tarceva, informe a su médico inmediatamente, ya que él decidirá la conveniencia o no de que continúe con el tratamiento.
- No debe amamantar a su bebé si está tomando Tarceva, al menos, las 2 semanas siguientes a la toma del último comprimido de Tarceva.
- Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los posibles efectos de Tarceva sobre la capacidad de conducir y usar máquinas, pero es muy improbable que su tratamiento afecte a esta capacidad.

Tarceva contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Tarceva contiene un azúcar llamado lactosa monohidrato

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar Tarceva.

3. CÓMO TOMAR TARCEVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El comprimido debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de haber ingerido alimentos.

Revisión octubre 2021: FINAL.

4

La dosis recomendada es un comprimido de Tarceva 150 mg cada día si padece cáncer de pulmón de células no pequeñas.

La dosis recomendada es un comprimido de Tarceva 100 mg cada día si padece cáncer de páncreas metastásico. Tarceva se utiliza en combinación con gemcitabina.

Su médico puede ajustar su dosis en intervalos de 50 mg. Por esta razón, Tarceva está disponible en dosis de 100 mg y 150 mg, para ajustar los diferentes regímenes de dosis.

Si toma más Tarceva del que debe

Contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Puede que tenga un aumento de las reacciones adversas y su médico tenga que interrumpir su tratamiento.

Si olvidó tomar Tarceva

Si olvida tomar una o más dosis de Tarceva, contacte tan pronto como pueda con su médico o farmacéutico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tarceva

Es importante tomar Tarceva todos los días y durante todo el tiempo que su médico se lo recete.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufren.

Si tiene alguna de las reacciones adversas mencionadas, contacte con su médico tan pronto como sea posible. En algunos casos, su médico puede que tenga que reducirle la dosis o interrumpir el tratamiento con Tarceva.

- **Diarrea y vómitos (*muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*).** La diarrea grave y persistente puede hacer que disminuya el potasio en sangre y que se disminuya la función de su riñón, especialmente si usted está siendo tratado con otros tratamientos quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se le agrave la diarrea o que ésta sea persistente, **contacte con su médico inmediatamente**, ya que su médico puede necesitar que se le administre un tratamiento en el hospital.

- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis (*muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas*) y queratitis (*frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas*).
- Forma de irritación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial (*poco frecuente en pacientes europeos, frecuente en pacientes de origen japonés: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas en Europa y hasta 1 de cada 10 personas en Japón*). Esta afección puede también estar relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si de pronto tiene síntomas como dificultad para respirar asociada con tos o fiebre, **contacte inmediatamente con su médico**, ya que podría sufrir esta enfermedad. Su médico podría decidir interrumpir permanentemente su tratamiento con Tarceva.
- Se han observado perforaciones gastrointestinales (*poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas*). Si tiene dolor abdominal intenso informe a su médico. Informe también a su médico si previamente ha tenido una úlcera péptica o enfermedad diverticular, ya que esto puede aumentar el riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales.
- En raros casos se observó fallo hepático (*rara: puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*). Si sus análisis de sangre indican cambios graves en su función hepática, su médico puede necesitar interrumpir su tratamiento.

Reacciones adversas muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Erupciones que pueden aparecer o empeorar en zonas expuestas al sol. Si se expone al sol, sería aconsejable que utilizara ropa para protegerse y/o usar protección solar (por ejemplo, que contengan minerales).
- Infección.
- Pérdida de apetito, pérdida de peso.
- Depresión.
- Dolor de cabeza, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades.
- Dificultad para respirar, tos.
- Náuseas.
- Irritación de la boca.
- Dolor de estómago, indigestión y flatulencia.
- Resultados anormales en los análisis de sangre realizados para comprobar la función del hígado.
- Picazón, sequedad en la piel y pérdida de pelo.
- Cansancio, fiebre, rigidez.

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Hemorragias en la nariz.
- Hemorragias en el estómago o en el intestino.
- Reacciones inflamatorias alrededor de la uña.
- Infección de los folículos del pelo.
- Acné.
- Grietas en la piel (fisuras en la piel).
- Función renal reducida (cuando se da fuera de las indicaciones aprobadas en combinación con la quimioterapia).

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Cambio en las pestañas.
- Excesiva presencia de pelo corporal y facial con un patrón de distribución masculino.
- Cambios en las cejas.
- Uñas quebradizas y sueltas.

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Dolor y enrojecimiento u hormigueo de las manos y/o los pies (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar).

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Casos de ulceración o perforación de la córnea.
- Ampollas o descamación grave de la piel (indicativo de síndrome de Stevens-Johnson).
- Inflamación de la zona coloreada del ojo (iris).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha sobre eventos adversos asociados con el uso de Tarceva® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”*

5. CONSERVACIÓN DE TARCEVA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tarceva

- El principio activo de Tarceva es erlotinib. Cada comprimido recubierto contiene 100 mg o 150 mg de erlotinib (como erlotinib clorhidrato), dependiendo de la dosis.
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tarceva 100 mg y 150 mg son comprimidos recubiertos, redondos y de color blanco a amarillento. Cada concentración se presenta en envases con 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: octubre 2021.

RI+EMA(II0058, IB0067, IA0068)+Cancel f.f. 25 mg+C° razón social elab alt+ANMAT(Nvo link RA)+CDS: 18.0C.



Revisión octubre 2021: FINAL.

8

MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-104831957- ROCHE - inf pacientes - Certificado N52.609.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.10 11:33:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.10 11:33:14 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN
PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**Tarceva®
Erlotinib
Roche**

Comprimidos recubiertos

Industria italiana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 69,21 mg, celulosa microcristalina 88,5 mg, glicolato sódico de almidón 24 mg, laurilsulfato de sodio 3 mg, estearato de magnesio 6 mg, hidroxipropilcelulosa 2,70 mg, dióxido de titanio 1,80 mg, polietilenglicol 0,90 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg.

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 103,82 mg, celulosa microcristalina 132,75 mg, glicolato sódico de almidón 36 mg, laurilsulfato de sodio 4,5 mg, estearato de magnesio 9 mg, hidroxipropilcelulosa 4,05 mg, dióxido de titanio 2,70 mg, polietilenglicol 1,35 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 5,40 mg.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Indicaciones

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Tarceva está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Revisión octubre 2021: FINAL.

1

Tarceva también está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen quimioterápico de primera línea.

Tarceva también está indicado en el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. En pacientes con tumores sin mutaciones activadoras de EGFR, Tarceva está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la sobrevida cuando se prescriba Tarceva.

No se ha demostrado beneficio en la sobrevida u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Cáncer de páncreas

Tarceva en combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la sobrevida cuando se prescriba Tarceva (véanse *Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de sobrevida.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01EB02.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico inhibidor de la proteína quinasa.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico/de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa en la superficie de las células normales y cancerosas. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de erlotinib al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR.

Eficacia clínica

Terapia en primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones activadoras del EGFR (Tarceva administrado en monoterapia)

La eficacia de Tarceva en el tratamiento en primera línea para los pacientes que presenten mutaciones activadoras del EGFR en CPCNP, se demostró en un ensayo fase III, aleatorizado, abierto (ML20650, EURTAC). Este estudio se llevó a cabo en pacientes caucásicos con CPCNP metastásico o localmente avanzado (estadio IIIB y IV) que no habían recibido quimioterapia previa o cualquier terapia antitumoral sistémica para su enfermedad avanzada y que presentaban mutaciones en el dominio de la tirosina quinasa del EGFR (eliminación del exón 19 o mutación del exón 21). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para ser tratados con Tarceva 150 mg o quimioterapia doble basada en platinos.

La SLP fue la variable principal del investigador. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier datos de SLP evaluada por el investigador en el ensayo ML20650 (EUTARC) (corte: abril del 2012)

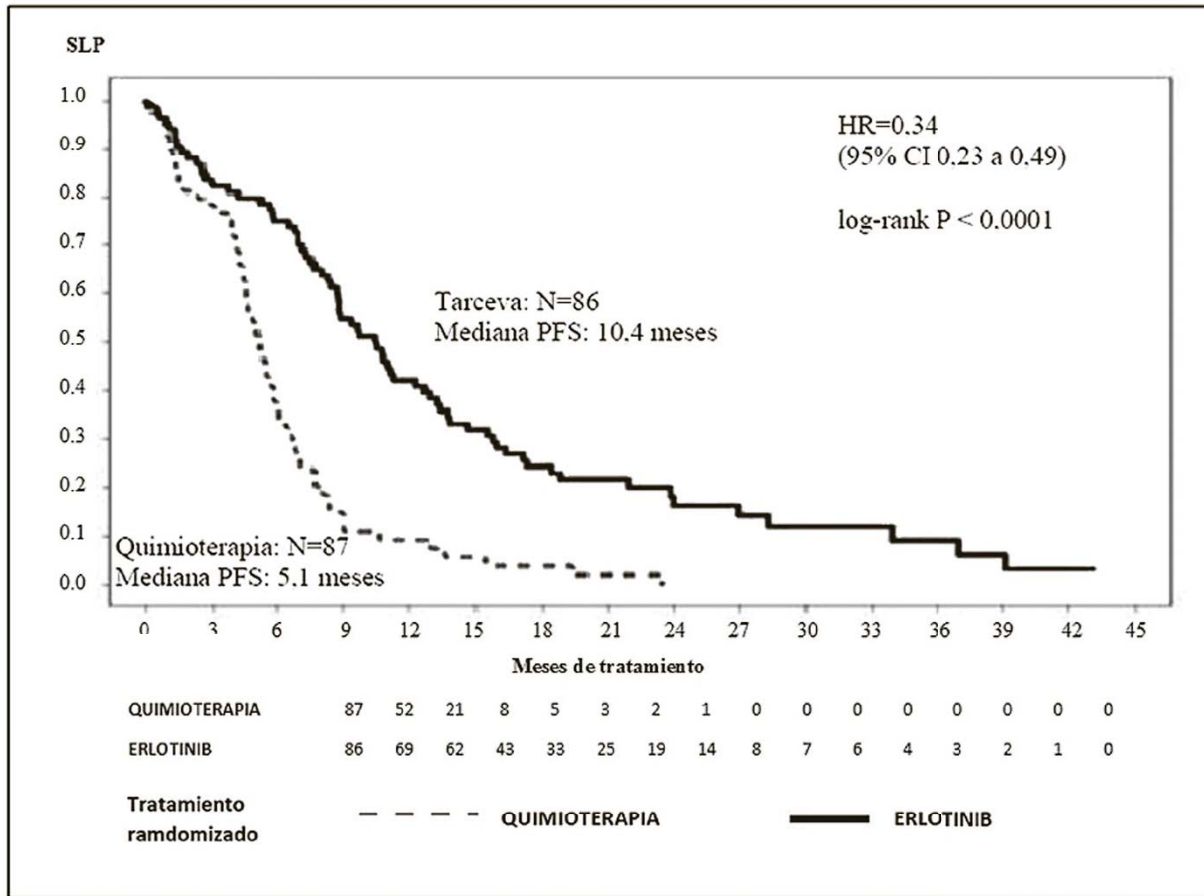


Tabla 1. Resultado de eficacia de Tarceva versus quimioterapia en el estudio ML20650 (EUTARC)

		Tarceva	Quimioterapia	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor p
Análisis intermedio pre-planificado (n = 153) Fecha de corte: agosto 2010	Variable principal: Sobrevida libre de progresión (mediana de SLP en meses)*	n = 77	n = 76		
	Evaluación del investigador**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p < 0,0001
	Revisión Independiente**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p = 0,0003
	Tasa de respuesta objetiva (RC/RP)	54,5%	10,5%		p < 0,0001
	Sobrevida global (SG) (meses) (35% de eventos)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Análisis exploratorio (n = 173) Fecha de corte: enero 2011	SLP (mediana en meses), Evaluación del investigador	n = 86	n = 87		
		9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
	Tasa respuesta objetiva (RC/RP)	58,1%	14,9%		p < 0,0001
	SG (meses) (40% de eventos)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Actualización del análisis (n = 173) Fecha de corte: abril 2012	SLP (mediana en meses)	n = 86	n = 87		
		10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
	SG*** (meses) (62% de eventos)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial.

* Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte.

** La tasa global de concordancia entre el investigador y la evaluación del Comité Investigador Independiente fue del 70%.

*** Se observó un elevado número de cruces en el tratamiento. El 82% de los pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron en segunda línea un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (todos menos recibieron Tarceva).

Revisión octubre 2021: FINAL.

5

Tratamiento de mantenimiento de CPCNP tras quimioterapia de primera línea (Tarceva administrado en monoterapia)

Se ha investigado la eficacia y la seguridad de Tarceva como mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia, para pacientes con CPCNP, en un ensayo (BO18192, SATURN) aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. Este ensayo fue realizado en 889 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico que no habían progresado tras 4 ciclos de un doblete de quimioterapia, basada en compuestos de platino. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para ser tratados con Tarceva 150 mg o placebo por vía oral una vez al día, hasta progresión de la enfermedad. El objetivo primario del ensayo incluía SLP en todos los pacientes. Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. No se incluyeron en el estudio pacientes con ECOG PS>1, con comorbilidad hepática o renal significativa.

En este estudio, la población total mostró un beneficio para la variable principal SLP (HR = 0,71, $p < 0,0001$) y la variable secundaria SG (HR = 0,81, $p = 0,0088$). Sin embargo, el mayor beneficio se observó en un análisis exploratorio predefinido en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR ($n = 49$) demostrando un beneficio considerable de SLP (HR = 0,10; IC 95%: 0,04 a 0,25; $p < 0,0001$) y un HR de la SG de 0,83 (IC 95%: 0,34 a 2,02). El 67% de los pacientes del subgrupo placebo con mutación EGFR positiva recibieron tratamiento de segunda línea o sucesivas líneas con EGFR-TKIs.

El estudio BO25460 (IUNO) se realizó en 643 pacientes con CPCNP avanzado sin mutaciones activadoras de EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y que no experimentaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en compuestos de platino.

El objetivo del estudio era comparar la sobrevida global del tratamiento de mantenimiento de primera línea con erlotinib *versus* erlotinib administrado en el momento de progresión de la enfermedad. El estudio no alcanzó su variable principal. La SG de Tarceva en el tratamiento de mantenimiento de primera línea no fue superior al tratamiento con Tarceva en segunda línea en pacientes cuyo tumor no albergó una mutación activadora de EGFR (HR = 1,02; IC 95%: 0,85 a 1,22; $p = 0,82$). La variable secundaria de la SLP no mostró ninguna diferencia entre Tarceva y placebo en el tratamiento de mantenimiento (HR = 0,94; IC 95%: 0,80 a 1,11; $p = 0,48$).

Según los datos del estudio BO25460 (IUNO), el uso de Tarceva no está recomendado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes sin mutaciones activadoras de EGFR.

Tratamiento de CPCNP tras fallo de al menos un régimen quimioterápico anterior (Tarceva administrado en monoterapia)

La eficacia y seguridad de Tarceva en segunda/tercera línea han sido demostradas en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (BR.21) realizado en 731 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tras el fallo de, al menos, un tratamiento quimioterápico. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para ser tratados con Tarceva 150 mg o placebo por vía oral una vez al día. Los objetivos del ensayo incluyeron sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP), índice de respuesta, duración de la respuesta, tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor) y seguridad. El objetivo principal fue la sobrevida.

Las características demográficas estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. Alrededor de dos tercios de los pacientes fueron hombres y aproximadamente un tercio presentaban un ECOG basal de 2 y un 9% tenían un ECOG basal de 3. El 93% y el 92% de todos los pacientes del grupo Tarceva y del grupo placebo respectivamente, habían sido tratados con una terapia anterior que contenía platino y un 36% y un 37% de todos los pacientes, respectivamente, habían sido tratados anteriormente con taxanos.

El índice de riesgo ajustado por muerte en el grupo tratado con Tarceva en relación con el grupo placebo fue 0,73 (IC 95%: 0,60 a 0,87) ($p = 0,001$). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 31,2% y 21,5% para los grupos tratados con Tarceva y con placebo, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 6,7 meses (IC 95%: 5,5 a 7,8 meses) en el grupo tratado con Tarceva en comparación con los 4,7 meses observados en el grupo placebo (IC 95%: 4,1 a 6,3 meses).

Se ha investigado el efecto sobre la supervivencia global en distintos subgrupos de pacientes. El efecto de Tarceva sobre la supervivencia global fue similar en pacientes con una ECOG basal de 2 – 3 (HR = 0,77, IC 95%: 0,6-1,0) o de 0 - 1 (HR = 0,73, IC 95%: 0,6-0,9); hombres (HR = 0,76, IC 95%: 0,6-0,9) o mujeres (HR = 0,80, IC 95%: 0,6-1,1); pacientes menores de 65 años (HR = 0,75, IC 95%: 0,6-0,9) o mayores (HR = 0,79, IC 95%: 0,6-1,0); pacientes con un tratamiento anterior (HR = 0,76, IC 95%: 0,6-1,0) o con más de uno (HR = 0,75, IC 95%: 0,6-1,0); caucásicos (HR = 0,79, IC 95%: 0,6-1,0) o asiáticos (HR = 0,61, IC 95%: 0,4-1,0); pacientes con adenocarcinoma (HR = 0,71, IC 95%: 0,6-0,9) o carcinoma escamoso (HR = 0,67, IC 95%: 0,5-0,9); pero con otras histologías (HR = 1,04, IC 95%: 0,7-1,5); pacientes con enfermedad en estadio IV diagnosticada (HR = 0,92, IC 95%: 0,7-1,2) o en estadio < IV (HR = 0,65, IC 95%: 0,5-0,8). Los pacientes que nunca habían fumado obtuvieron un beneficio mucho mayor con erlotinib (supervivencia HR = 0,42, IC 95%: 0,28-0,64) en comparación con los fumadores o los ex-fumadores (HR = 0,87, IC 95%: 0,71-1,05).

La expresión del EGFR se determinó en el 45% de los pacientes, estableciéndose un índice de riesgo de 0,68 (IC 95%: 0,49-0,94) en los pacientes con tumores EGFR-positivos y de 0,93 (IC 95%: 0,63-1,36) en aquellos con tumores EGFR-negativos (definidos mediante IHQ empleando el *Kit EGFR PharmDx* y definiendo EGFR-negativo como tinción de menos del 10% de las células tumorales). En el 55% restante, en el que se desconocía la expresión del EGFR, el índice de riesgo fue de 0,77 (IC 95%: 0,61-0,98).

La mediana de SLP fue de 9,7 semanas en el grupo tratado con Tarceva (IC 95%: 8,4 a 12,4 semanas) siendo de 8,0 semanas en el grupo placebo (IC 95%: 7,9 a 8,1 semanas).

El índice de respuesta objetiva medido por RECIST fue del 8,9% en el grupo con Tarceva (IC 95%: 6,4 a 12,0). Los primeros 330 pacientes fueron evaluados centralmente (índice de respuesta: 6,2%) y 401 pacientes fueron evaluados por el investigador (índice de respuesta: 11,2%).

La mediana de duración de la respuesta fue de 34,3 semanas, con un rango entre 9,7 y 57,6+ semanas. La proporción de pacientes que presentaron respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable en el grupo tratado con Tarceva y placebo fue del 44,0% y 27,5% ($p = 0,004$), respectivamente.

También se observó un beneficio en la supervivencia en pacientes tratados con Tarceva que no alcanzaron una respuesta objetiva tumoral (por RECIST). La evidencia de esta afirmación radica en que el índice de riesgo por muerte fue de 0,82 (IC 95%: 0,68 a 0,99) en pacientes cuya mejor respuesta fue enfermedad estable o progresiva.

En el tratamiento con Tarceva se obtuvieron beneficios en los síntomas ya que se prolongó de forma significativa el tiempo hasta el deterioro de los síntomas en forma de tos, disnea y dolor *versus* placebo.

El estudio (MO22162, CURRENTS) fase III, doble-ciego, aleatorizado, compara dos dosis de Tarceva (300 mg *versus* 150 mg) en pacientes fumadores (38 paquetes año) con CPCNP localmente avanzado o metastásico en segunda línea tras fallo a quimioterapia, la dosis de 300 mg de Tarceva no ha demostrado mayor beneficio en la SLP con respecto a la dosis recomendada (7,00 *versus* 6,86 semanas, respectivamente).

Todos los objetivos de eficacia secundarios fueron consistentes con los primarios y no hubo diferencias en la SG de los pacientes tratados con erlotinib 300 mg y 150 mg diarios (HR = 1,03, IC 95%: 0,80-1,32). Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg; sin embargo, hubo un aumento numérico en la incidencia de *rash*, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib. En base a los datos del estudio CURRENTS no se ha visto beneficio en la dosis alta de 300 mg de erlotinib comparada con la recomendada para los fumadores activos de 150 mg.

Los pacientes de este estudio no fueron seleccionados en base al estado de la mutación EGFR (*véanse Posología y formas de administración, Precauciones y advertencias, Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Cáncer de páncreas (Tarceva administrado en combinación con gemcitabina en el ensayo PA.3)

La eficacia y la seguridad de Tarceva en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no reseccable o metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con Tarceva o placebo una vez al día de forma continua y gemcitabina i.v. (1.000 mg/m², ciclo 1 – días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; ciclo 2 y siguientes ciclos – días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas [*véase el Prospecto Información para el Profesional de gemcitabina para la dosis y posología autorizadas para el cáncer de páncreas*]). Tanto Tarceva como el placebo fueron administrados por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El objetivo principal del ensayo fue la sobrevida global.

Las características demográficas y de enfermedad de los pacientes fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, Tarceva 100 mg y gemcitabina o placebo y gemcitabina, excepto por una ligera mayor proporción de mujeres en el grupo de erlotinib/gemcitabina en comparación con el grupo tratado con placebo/gemcitabina.

Tabla 2

Situación a nivel basal	Tarceva	Placebo
Mujeres	51%	44%
ECOG <i>performance status</i> (PS) = 0 a nivel basal	31%	32%
ECOG <i>performance status</i> (PS) = 1 a nivel basal	51%	51%
ECOG <i>performance status</i> (PS) = 2 a nivel basal	17%	17%
Enfermedad metastásica a nivel basal	77%	76%

La sobrevida se evaluó en la población con intención de ser tratada (“*Intend-to-treat population*”) en base al seguimiento de los datos de sobrevida. Los resultados se muestran en la Tabla 3 (los datos de los grupos de pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada se derivan del análisis exploratorio de los subgrupos).

Tabla 3

Resultado	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	IC del Δ	HR	IC del HR	Valor de <i>p</i>
<i>Población global</i>							
Mediana de sobrevida global	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Media de sobrevida global	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
<i>Población con enfermedad metastásica</i>							
Mediana de sobrevida global	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Media de sobrevida global	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
<i>Población con enfermedad localmente avanzada</i>							
Mediana de sobrevida global	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Media de sobrevida global	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			

Figura 2. Sobrevida global – Todos los pacientes

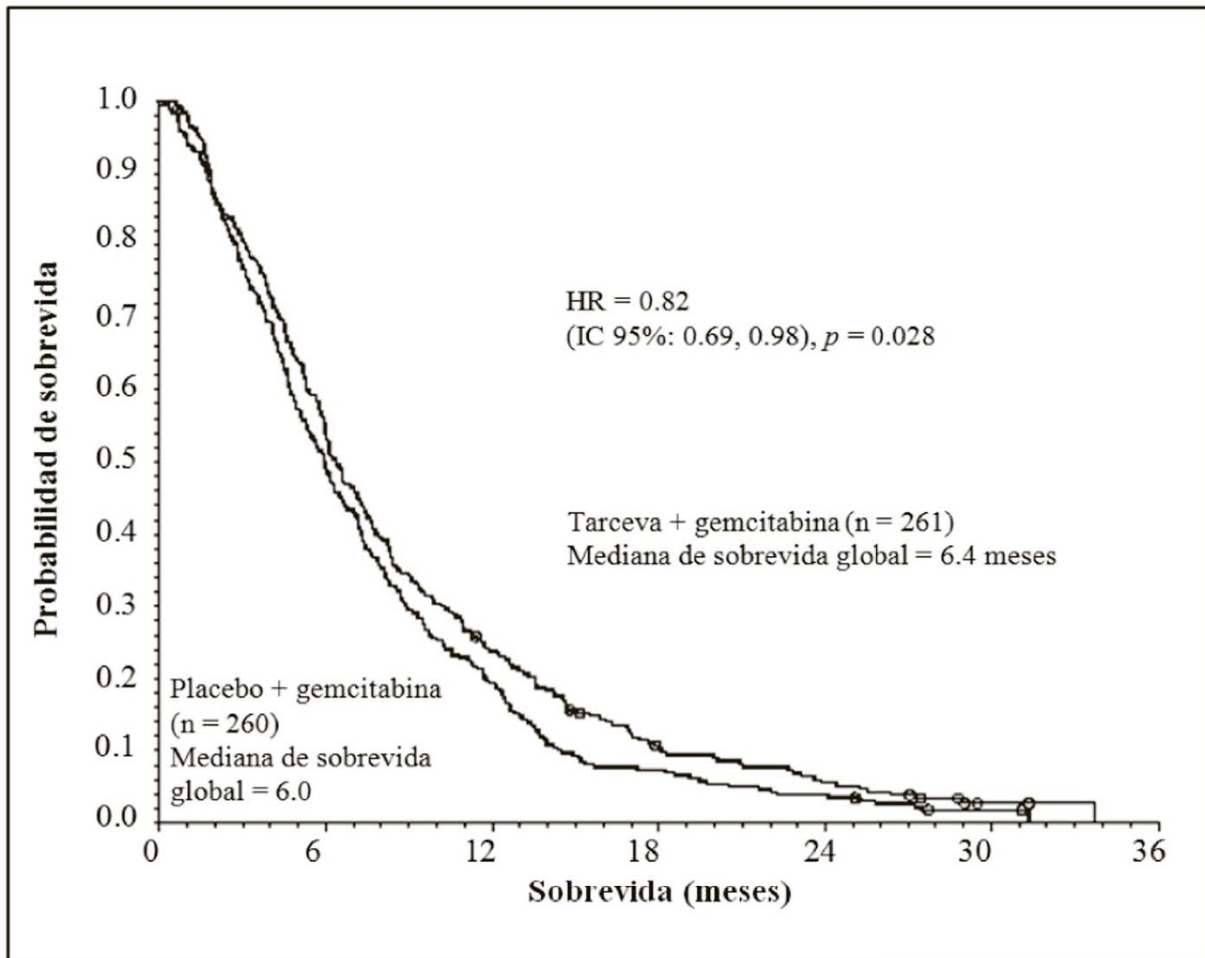
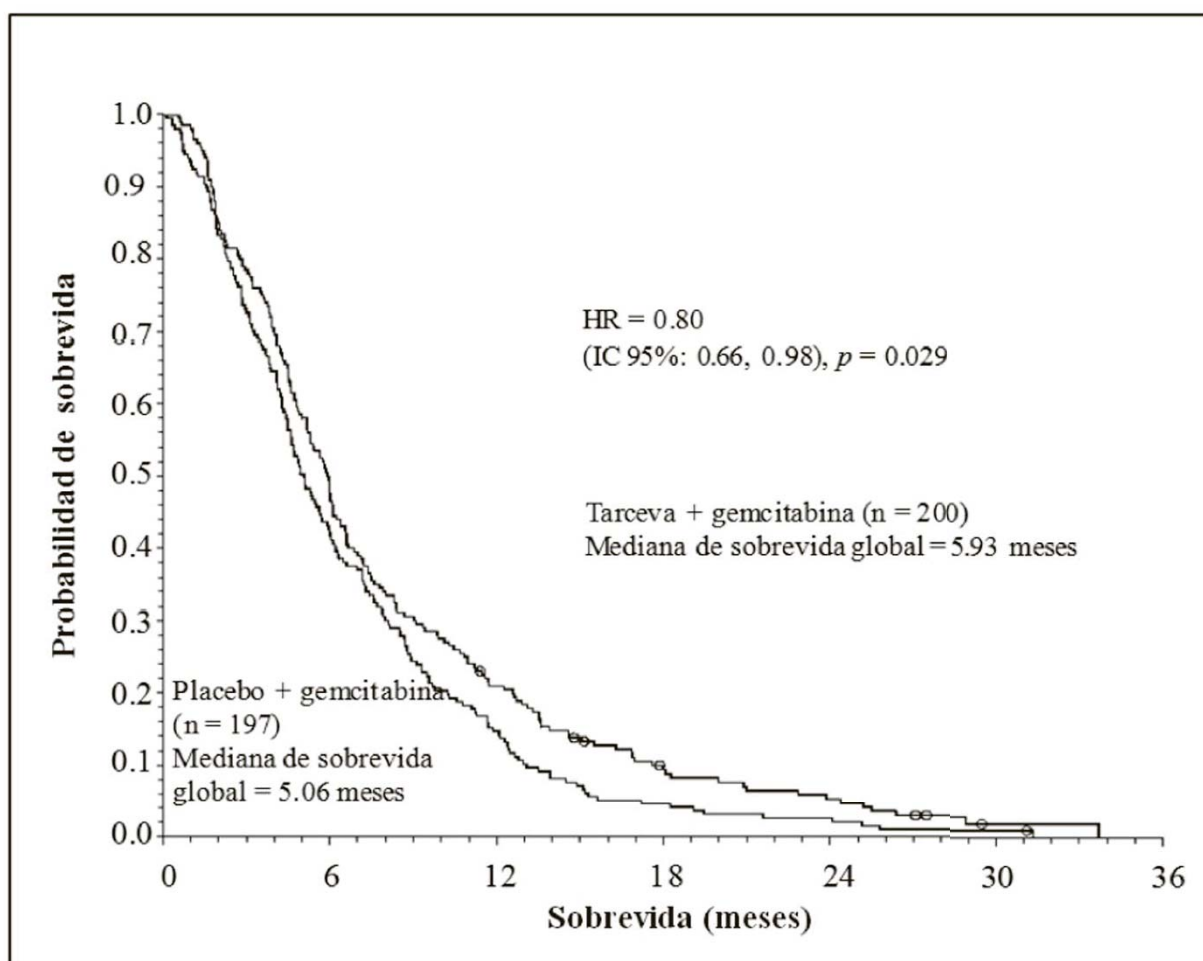


Figura 3. Sobrevida global – Pacientes con metástasis a distancia



En un análisis de los datos del estudio realizado *a posteriori* se observó que los pacientes con situación clínica favorable a nivel basal (baja intensidad de dolor, buena calidad de vida y buen PS) pueden obtener más beneficio del tratamiento con Tarceva. El beneficio se relaciona principalmente con la existencia de una puntuación baja de intensidad de dolor.

En un análisis de los datos del estudio realizado *a posteriori* se observó que los pacientes en tratamiento con Tarceva que desarrollaron *rash*, tuvieron una sobrevida global más larga comparada con los pacientes que no tuvieron *rash* (mediana de sobrevida global de 7,2 meses *versus* 5 meses, HR = 0,61). El 90% de los pacientes desarrollaron *rash* en los primeros 44 días de tratamiento. La mediana del tiempo de aparición de *rash* fue de 10 días.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tarceva en los diferentes grupos de la población pediátrica, para las indicaciones de cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas (*véase Posología y formas de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de erlotinib se obtienen a las 4 horas, aproximadamente, después de dicha dosis. En un ensayo con voluntarios sanos se pudo estimar que la biodisponibilidad absoluta es del 59%. La exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos.

Distribución

Erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 litros y se distribuye dentro del tejido tumoral en seres humanos. En un ensayo con 4 pacientes (3 con cáncer de pulmón de células no pequeñas [CPCNP] y 1 con cáncer de laringe) que fueron tratados con dosis orales diarias de 150 mg de Tarceva, se determinó los niveles de erlotinib en muestras de tumores obtenidas de extracciones quirúrgicas realizadas el día 9 del tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de erlotinib de 1.185 ng/g de tejido tumoral. Esto correspondía a una media global del 63% (rango 5 - 161%) de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio que han sido determinadas. Los metabolitos activos principales estaban presentes en el tumor en concentraciones medias de 160 ng/g de tejido, lo que correspondía a un promedio global del 113% (rango 88 - 130%) de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio que han sido determinadas. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95 %. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG).

Biotransformación

En seres humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. También contribuye potencialmente al *clearance* metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.

Se han identificado tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de erlotinib, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a erlotinib en ensayos no clínicos *in vitro* y en modelos tumorales *in vivo*. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10% de erlotinib y muestran una farmacocinética similar a la de erlotinib.

Eliminación

Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (> 90%) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9%). Menos del 2 % de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. En un análisis farmacocinético poblacional realizado en 591 pacientes que recibieron Tarceva como medicamento único, se determinó un *clearance* aparente medio de 4,47 litros/hora con una mediana de vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo en alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7-8 días aproximadamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se ha observado relación clínicamente significativa entre el *clearance* aparente predicho y la edad, peso, sexo y raza del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de erlotinib fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del *clearance* de erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores tuvieron un índice incrementado de *clearance* de erlotinib. Esto fue confirmado en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos que fumaban en el momento de realizar el estudio y en no fumadores, recibiendo ambos grupos una dosis oral única de 150 mg de erlotinib. La media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1.056 ng/ml en no fumadores y 689 ng/ml en fumadores con una proporción media de fumadores *versus* no fumadores del 65,2% (IC 95%: 44,3 a 95,9, $p = 0,031$). La media geométrica del ABC_{0-inf} fue 18.726 ng•h/ml en los no fumadores y 6.718 ng•h/ml en los fumadores con una proporción media del 35,9% (IC 95%: 23,7 a 54,3, $p < 0,0001$). La media geométrica de la C_{24h} fue de 288 ng/ml en no fumadores y de 34,8 ng/ml en fumadores con una proporción media del 12,1% (IC 95%: 4,82 a 30,2, $p = 0,0001$).

En un estudio pivotal fase III en fumadores activos con CPCNP, se alcanzó una concentración plasmática en estado estacionario de 0,65 µg/ml ($n = 16$), que fue aproximadamente 2 veces menor en aquellos que habían dejado de fumar o en pacientes que nunca habían fumado 1,28 µg/ml ($n = 108$). Este efecto se produjo a un aumento del 24% en el *clearance* plasmático aparente de erlotinib. En un estudio fase I de escalada de dosis en pacientes que fueron fumadores activos con CPCNP, el análisis de la farmacocinética indicó un incremento proporcional de la exposición a erlotinib en el estado de equilibrio, cuando la dosis de Tarceva se aumentó de 150 mg a la dosis máxima tolerada de 300 mg. En este estudio, la concentración plasmática en estado estacionario para una dosis de 300 mg en fumadores activos fue de 1,22 µg/ml ($n = 17$) (véanse *Posología y formas de administración, Precauciones y advertencias, Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

En base a los resultados de estudios farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con Tarceva, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide incrementó la exposición alrededor de un 11%.

Se llevó a cabo un segundo análisis farmacocinético poblacional incorporando los datos de erlotinib obtenidos de 204 pacientes con cáncer pancreático que fueron tratados con erlotinib y gemcitabina. Este análisis demostró que las covariantes que afectan al *clearance* de erlotinib en los pacientes del estudio pancreático eran muy similares a las observadas en el análisis farmacocinético previo en monoterapia. No se han identificado nuevos efectos de covariantes. La coadministración de gemcitabina no tuvo efecto en el *clearance* plasmático de erlotinib.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios específicos en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Erlotinib se elimina principalmente por el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor *Child-Pugh* 7 - 9) la media geométrica del ABC_{0-t} y la $C_{máx}$ de erlotinib fue 27.000 ng•h/ml y 805 ng/ml, respectivamente, en comparación con 29.300 ng•h/ml y 1.090 ng/ml en pacientes con buena función hepática, incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas. Aunque la $C_{máx}$ fue más baja de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se consideró que esta diferencia no era clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de erlotinib. En análisis farmacocinéticos poblacionales, el aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de *clearance* de erlotinib más lento.

Pacientes con insuficiencia renal

Erlotinib y sus metabolitos no se excretan significativamente vía renal, ya que, menos del 9% de una dosis única es excretada en la orina. En análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó una relación significativa entre el *clearance* de erlotinib y el *clearance* de creatinina, pero no hay datos disponibles en pacientes con *clearance* de creatinina < 15 ml/min.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos debidos a dosis crónicas observados en al menos en una especie animal o estudio, incluyeron efectos en la córnea (atrofia, ulceración), piel (degeneración folicular e inflamación, enrojecimiento y alopecia), ovarios (atrofia), hígado (necrosis hepática), riñón (necrosis papilar renal y dilatación tubular), y tracto gastrointestinal (vaciado gástrico retardado y diarrea). Los parámetros de las células rojas sanguíneas disminuyeron y las células blancas sanguíneas, principalmente neutrófilos, aumentaron. Hubo aumentos en ALT, AST y bilirrubina relacionados con el tratamiento. Estos hallazgos se observaron para exposiciones muy por debajo de exposiciones clínicamente relevantes.

En base al mecanismo de acción, erlotinib puede ser potencialmente teratógeno. Los datos obtenidos en las pruebas de toxicidad reproductiva realizadas en ratas y conejos a dosis cercanas a la dosis máxima tolerada y/o materno tóxicas mostraron toxicidad reproductiva (embriotoxicidad en ratas, reabsorción del embrión y toxicidad fetal en conejos) y de desarrollo (disminución en el crecimiento de las crías y en la sobrevivencia en ratas), pero no resultó teratógeno y no dañó la fertilidad. Estos hallazgos fueron observados a exposiciones clínicamente relevantes.

El resultado de estudios de genotoxicidad convencionales con erlotinib fue negativo. Los resultados de carcinogenicidad realizados con erlotinib durante dos años en ratas y ratones expuestos hasta dosis superiores a la exposición terapéutica en seres humanos (hasta 2 veces y 10 veces más altas, respectivamente, basado en la $C_{máx}$ y/o ABC) fueron negativos.

En ratas se ha observado una reacción fototóxica media en la piel tras irradiación UV.

Posología y formas de administración

El tratamiento con Tarceva debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el empleo de terapias anticancerosas.

Pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Se debe llevar a cabo el *test* de la mutación de EGFR de acuerdo a las indicaciones aprobadas (*véase Indicaciones*).

La dosis diaria recomendada de Tarceva es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos.

Pacientes con Cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de Tarceva es 100 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (*véase el Prospecto Información para el Profesional de gemcitabina para la indicación en cáncer de páncreas*).

Se debería reevaluar la continuación del tratamiento con Tarceva en pacientes que no desarrollen *rash* dentro de las primeras 4-8 semanas del tratamiento (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se debe reducir en fracciones de 50 mg (*véase Precauciones y advertencias*).

Tarceva está disponible en presentaciones de 100 mg y 150 mg.

El uso concomitante de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis (*véase Interacciones*).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (escala de *Child-Pugh 7 - 9*) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre Tarceva a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de Tarceva. La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda usar Tarceva en pacientes con disfunción hepática grave (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). En base a los datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). No se recomienda el uso de Tarceva en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de erlotinib en pacientes menores de 18 años, en las indicaciones aprobadas. No está recomendado su uso de Tarceva en pacientes pediátricos.

Pacientes fumadores

Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de Tarceva en pacientes fumadores activos con CPCNP fue de 300 mg. La dosis de 300 mg no ha mostrado eficacia en segunda línea de tratamiento después de fallo a quimioterapia comparado con la dosis de 150 mg en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg, sin embargo, hubo un aumento numérico en la incidencia de *rash*, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib. Por lo tanto, se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar (*véanse Precauciones y advertencias, Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*)

Contraindicaciones

Tarceva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a erlotinib o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Cuando se considere el uso de Tarceva como tratamiento de primera línea o de mantenimiento para CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado mutacional del EGFR de un paciente.

Se debe realizar un *test* validado, robusto, fiable y sensible con un umbral de positividad pre-especificado y utilidad demostrada para la determinación del estado mutacional del EGFR, usando ADN tumoral proveniente de una muestra de tejido o ADN libre circulante (ADNlc) obtenido de una muestra de sangre (plasma). Este *test* debe ser realizado de acuerdo con la práctica médica local.

Si se utiliza un *test* de ADNlc basado en plasma y el resultado es negativo para mutaciones activadoras, se debe realizar un *test* con una muestra de tejido siempre que sea posible, debido a los potenciales falsos negativos del *test* basado en plasma.

Pacientes fumadores

Se deberá recomendar a los fumadores dejar de fumar, ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen en fumadores en comparación con no fumadores. Es probable que el grado de reducción sea clínicamente significativo (*véanse Precauciones y advertencias, Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con Tarceva para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados. En el ensayo pivotal BR.21 en CPCNP, la incidencia de EPI (0,8%) fue la misma, tanto en el grupo al que se le administró placebo, como en el tratado con Tarceva. En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados de CPNM (excluyendo los ensayos fase I y los ensayos fase II de un solo grupo, debido a la falta de grupos control), la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 0,9% en Tarceva comparada con el 0,4% en los pacientes de los grupos control. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 2,5% en el grupo de Tarceva y gemcitabina *versus* el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina.

Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha de que tuvieran reacciones semejantes a EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis causada por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días tras iniciar la terapia con Tarceva hasta varios meses desde el inicio de ésta. Se dieron frecuentemente factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico como pueden ser la quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimal pulmonar preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares. Se observó una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de ensayos realizados en Japón (aproximadamente el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).

En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con Tarceva hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con Tarceva e iniciar el tratamiento apropiado necesario (*véase Reacciones adversas*).

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal

Se ha observado diarrea (incluyendo casos muy raros con resultado de muerte) en aproximadamente el 50% de los pacientes en tratamiento con Tarceva. La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. En los ensayos clínicos, las dosis fueron reducidas en fracciones de 50 mg. No se han investigado reducciones de dosis en fracciones de 25 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados con deshidratación, el tratamiento con Tarceva debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación (*véase Reacciones adversas*). En raros casos, se ha observado hipopotasemia y fallo renal (incluidos fallecimientos). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación grave debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con Tarceva deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades, u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, fallo hepático

Durante el uso de Tarceva, se han notificado casos raros de fallo hepático (incluidos fallecimientos). Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe considerar la realización de un examen de la función hepática de forma periódica. El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática (*véase Reacciones adversas*). No se recomienda el uso de Tarceva en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal

Se ha observado con poca frecuencia que los pacientes en tratamiento con Tarceva tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal (incluyendo algunos casos con resultado de muerte). El riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con Tarceva debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal (*véase Reacciones adversas*).

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

Se han notificado casos de alteraciones vesiculares, ampollas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales (*véase Reacciones adversas*). El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices locales.

Revisión octubre 2021: FINAL.

19

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con Tarceva debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Tarceva debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de Tarceva se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea (*véase Reacciones adversas*).

Interacciones con otros medicamentos

Los inductores potentes del citocromo CYP3A4 pueden reducir la eficacia de erlotinib, mientras que los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden producir un aumento de la toxicidad. Debe evitarse el tratamiento concomitante con estos tipos de agentes (*véase Interacciones*).

Otras formas de interacción

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto gastrointestinal (GI) superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de Tarceva cuando se coadministre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de erlotinib con antagonistas H₂ y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones (*véase Interacciones*). Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Tarceva, deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de Tarceva.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay asociación entre erlotinib y la alteración de la habilidad mental.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de erlotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad o parto anormal. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en el embarazo, ya que los estudios llevado a cabo en ratas y conejos han mostrado un incremento de la letalidad embrio/fetal (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). El riesgo potencial en seres humanos se desconoce.

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Tarceva. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo se continuará el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar Tarceva en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Dado que se desconoce el daño potencial que se pueda causar al niño, se debe desaconsejar a las madres que no amamenten mientras sean tratadas con Tarceva y durante al menos 2 semanas después de la dosis final.

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado evidencia de alteración de la fertilidad. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en la fertilidad, ya que los estudios con animales han mostrado efectos sobre los parámetros reproductivos (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). No se conoce el riesgo potencial en seres humanos.

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Erlotinib y otros sustratos del CYP

Erlotinib es un inhibidor potente del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado de CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 *in vitro*. Se desconoce la relevancia fisiológica de la fuerte inhibición del CYP1A1, debido a que la expresión de CYP1A1 es muy limitada en tejidos humanos.

Cuando erlotinib se coadministró con ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a erlotinib [ABC] aumentó significativamente un 39%, aunque no produjo ningún cambio estadísticamente significativo en $C_{m\acute{a}x}$. Del mismo modo, la exposición al metabolito activo aumentó alrededor de un 60% y un 48% para ABC y $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente. No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacina o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con erlotinib, la dosis de erlotinib puede reducirse.

El tratamiento previo o la coadministración de Tarceva no alteró el *clearance* de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece que disminuyó la biodisponibilidad oral del midazolam hasta el 24%. En otro ensayo clínico, erlotinib no afectó a la farmacocinética de paclitaxel, sustrato del CYP3A4/2C8, al ser administrado concomitantemente. Por tanto, las interacciones significativas con el *clearance* de otros sustratos del CYP3A4 son improbables.

La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que sólo se eliminan por esta vía. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ejemplo, enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución.

En seres humanos, erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4, y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al *clearance* metabólico de erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de erlotinib y aumentan la concentración plasmática de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib con ketoconazol (200 mg vía oral dos veces al día durante 5 días), un potente inhibidor del CYP3A4, condujo a un aumento de la exposición a erlotinib (86% del ABC y 69% de la $C_{m\acute{a}x}$). Debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, por ejemplo, antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib y rifampicina (600 mg vía oral una vez al día durante 7 días), un inductor potente del CYP3A4, produjo una disminución de un 69% de la mediana del ABC de erlotinib. La coadministración de rifampicina con una sola dosis de Tarceva de 450 mg dio lugar a una exposición media de erlotinib (ABC) del 57,5% de la resultante tras una sola dosis de Tarceva de 150 mg sin rifampicina. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de Tarceva con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de Tarceva con inductores potentes del CYP3A4, tales como rifampicina, siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente (incluyendo la función renal y hepática y los electrolitos séricos), y si ésta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de seguridad. También puede darse una exposición reducida con otros inductores, como por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o hipérico (*hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

En pacientes tratados con Tarceva se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el *Ratio* Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protrombina o en el INR.

Erlotinib y estatinas

La combinación de Tarceva y una estatina puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiólisis, que fue observada de forma rara.

Erlotinib y fumadores

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción significativa en el ABC_{inf} , $C_{m\acute{a}x}$ y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8, 1,5 y 9 veces, respectivamente, tras la administración de Tarceva en fumadores en comparación con no fumadores. Por tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible antes de iniciar el tratamiento con Tarceva, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de erlotinib será más reducida. En base a los datos del estudio CURRENTS no se ha visto beneficio en la dosis alta de 300 mg de erlotinib comparada con la recomendada para los fumadores activos de 150 mg. Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg, sin embargo, hubo un aumento numérico en la incidencia de *rash*, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib (*véanse Precauciones y advertencias, Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*)

Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

Erlotinib es sustrato de la P-glicoproteína (transportador de sustancias activas). La administración concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína, como por ejemplo, ciclosporina y verapamilo, puede producir una alteración en la distribución y/o eliminación de erlotinib. No se ha establecido las consecuencias de esta interacción para, por ejemplo, la toxicidad a nivel del SNC. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones.

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto, su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuyó la exposición [ABC] y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de erlotinib un 46% y 61%, respectivamente. No hubo cambio alguno de $T_{m\acute{a}x}$ o de la vida media. La administración concomitante de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H_2 , disminuye la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas [$C_{m\acute{a}x}$] un 33% y 54%, respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de Tarceva cuando se administre con tales agentes compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando Tarceva se administró de forma escalonada, 2 horas antes o 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces al día, la exposición de erlotinib [ABC] y las concentraciones máximas [$C_{m\acute{a}x}$] disminuyeron sólo un 15% y 17%, respectivamente. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de erlotinib, pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen, deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Tarceva, deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de Tarceva. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar Tarceva al menos 2 horas antes o 10 horas después de la dosis de ranitidina.

Erlotinib y gemcitabina

En un estudio fase Ib, no se dieron efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de erlotinib, ni tampoco efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de gemcitabina.

Erlotinib y carboplatino/paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En un ensayo clínico el uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel dio lugar a un incremento del ABC₀₋₄₈ total de platino del 10,6%. Aunque es estadísticamente significativa, la magnitud de esta diferencia no se considera que sea clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como el trastorno renal. No hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib.

Erlotinib y capecitabina

Capecitabina puede incrementar la concentración de erlotinib. Al administrar erlotinib en combinación con capecitabina, se produjo un aumento estadísticamente significativo en el ABC de erlotinib y un aumento incierto en la C_{máx} en comparación con los valores observados en otro estudio en el cual se administró erlotinib como único agente. No hubo efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de capecitabina.

Erlotinib e inhibidores del proteasoma

Por su mecanismo de acción, los inhibidores del proteasoma, incluyendo el bortezomib pueden influir en el efecto de los inhibidores del EGFR, incluyendo el erlotinib. Esta influencia se apoya en datos clínicos limitados y en estudios preclínicos que muestran la degradación del EGFR mediante el proteasoma.

Reacciones adversas

La evaluación de seguridad de Tarceva se basa en datos de 1.500 pacientes tratados con al menos una dosis de Tarceva 150 mg en monoterapia o en más de 300 tratados con Tarceva 100 mg o 150 mg en combinación con gemcitabina.

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), de los ensayos clínicos llevados a cabo con Tarceva sólo o en combinación con quimioterapia, están resumidas en la Tabla 4 en función de los grados según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI-CTC). Las reacciones adversas que se observaron en al menos el 10% (en el grupo de Tarceva) de pacientes y ocurrieron con más frecuencia ($\geq 3\%$) en los pacientes tratados con Tarceva que en el grupo comparador. Otras reacciones adversas, incluidas en otros estudios, se incluyen en la Tabla 5.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por categoría de frecuencia. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (Tarceva administrado en monoterapia)

Primera línea de tratamiento de pacientes con mutaciones EGFR

En el estudio ML20650 abierto, aleatorizado, fase III, llevado a cabo en 154 pacientes, se evaluó la seguridad de Tarceva en 75 pacientes de primera línea de tratamiento de CPCNP con mutaciones activadoras de EGFR: no se observaron nuevas señales de seguridad en estos pacientes.

Las RAMs más frecuentes observadas en pacientes tratados con Tarceva en el estudio ML20650 fueron *rash* y diarrea (de cualquier grado 80% y 57%, respectivamente), la mayoría fueron de gravedad grado 1/2 y no necesitaron intervención. Se observaron *rash* y diarrea de grado 3 en un 9% y 4%, respectivamente. No se observó *rash* y diarrea de grado 4. En ambos casos, *rash* y diarrea, supuso el abandono del ensayo en el 1% de los pacientes. Las modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por *rash* o diarrea fueron necesarias en un 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Tratamiento de mantenimiento

En otros dos ensayos, doble-ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de fase III BO18192 (SATURN) y BO25460 (IUNO), Tarceva se administró como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea. Estos ensayos se llevaron a cabo en 1.532 pacientes con CPCNP avanzado, recurrente o metastásico, tras quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Tarceva, en los ensayos BO18192 y BO25460 fueron *rash* (BO18192, todos los grados: 49,2%, grado 3: 6,0%; BO25460, todos los grados: 39,4%, grado 3: 5,0%) y diarrea (BO18192, todos los grados: 20,3%, grado 3: 1,8%; BO25460, todos los grados: 24,2%, grado 3: 2,5%). No se observaron *rash* o diarrea de grado 4 en ninguno de los estudios. El *rash* y la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con Tarceva en el 1% y en $< 1\%$ de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO18192, mientras que ningún paciente abandonó el tratamiento por *rash* o diarrea en el estudio BO25460. Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por el *rash* y la diarrea en el 8,3% y 3% de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO18192, y 5,6% y 2,8% de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO25460.

Segundas y siguientes líneas de tratamiento

En el ensayo aleatorizado doble-ciego (BR.21, Tarceva administrado como segunda línea de tratamiento), las reacciones adversas al medicamento observadas más frecuentemente fueron *rash* (75%) y diarrea (54%). La mayoría fueron de gravedad grado 1/2 y no necesitaron intervención. Se observaron *rash* y diarrea de grado 3/4 en un 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con Tarceva y, en ambos casos, supuso el abandono del ensayo en el 1% de los pacientes. Fue necesaria la reducción de la dosis debido a *rash* y diarrea en un 6% y un 1% de los pacientes, respectivamente. En el ensayo BR.21, la mediana de tiempo que tardó en aparecer el *rash* fue 8 días y la de la diarrea, 12 días.

Generalmente, la aparición de *rash* se manifiesta en forma de una erupción eritematosa y papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol usen ropa para protegerse y/o protección solar (por ejemplo, que contenga minerales).

Cáncer de páncreas (Tarceva administrado en combinación con gemcitabina)

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en el ensayo pivotal PA.3 en pacientes con cáncer de páncreas tratados con Tarceva 100 mg y gemcitabina, fueron fatiga, *rash* y diarrea. En el grupo tratado con Tarceva y gemcitabina, se observó *rash* grado 3-4 y diarrea en un 5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo de aparición de *rash* y diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. Tanto el *rash* como la diarrea provocaron la reducción de las dosis en un 2% de los pacientes, y ocasionaron la interrupción del ensayo de hasta el 1% de los pacientes tratados con Tarceva y gemcitabina.

Tabla 4. Reacciones adversas (RA) observadas en > 10% en el ensayo BR.21 (tratados con Tarceva) y en el ensayo PA.3 (tratados con Tarceva y gemcitabina) ocurridas con una frecuencia mayor (\geq 3%) que placebo en el ensayo BR.21 (tratados con Tarceva) y en el ensayo PA.3 (tratados con Tarceva y gemcitabina)

Grado según NCI-CTC	Tarceva (BR.21) n = 485			Tarceva (PA.3) n = 259			Grupo de frecuencia de mayor incidencia
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	
Término MedDRA	%	%	%	%	%	%	
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección*	24	4	0	31	3	< 1	Muy frecuente
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> Anorexia Pérdida de peso	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	Muy frecuente Muy frecuente
<i>Trastornos oculares</i> Queratoconjuntivitis seca Conjuntivitis	12 12	0 < 1	0 0	- -	- -	- -	Muy frecuente Muy frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i> Depresión	-	-	-	19	2	0	Muy frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> Neuropatía Cefalea	- -	- -	- -	13 15	1 < 1	< 1 0	Muy frecuente Muy frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> Disnea Tos	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	Muy frecuente Muy frecuente

Tabla 4. Reacciones adversas (RA) observadas en > 10% en el ensayo BR.21 (tratados con Tarceva) y en el ensayo PA.3 (tratados con Tarceva y gemcitabina) ocurridas con una frecuencia mayor (> 3%) que placebo en el ensayo BR.21 (tratados con Tarceva) y en el ensayo PA.3 (tratados con Tarceva y gemcitabina) (continuación)

Grado según NCI-CTC	Tarceva (BR.21) n = 485			Tarceva (PA.3) n = 259			Grupo de frecuencia de mayor incidencia
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	
Término MedDRA	%	%	%	%	%	%	
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea**	54	6	< 1	48	5	< 1	Muy frecuente
Náuseas	33	3	0	-	-	-	Muy frecuente
Vómitos	23	2	< 1	-	-	-	Muy frecuente
Estomatitis	17	< 1	0	22	< 1	0	Muy frecuente
Dolor abdominal	11	2	< 1	-	-	-	Muy frecuente
Dispepsia	-	-	-	17	< 1	0	Muy frecuente
Flatulencias	-	-	-	13	0	0	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Rash***	75	8	< 1	69	5	0	Muy frecuente
Prurito	13	< 1	0	-	-	-	Muy frecuente
Sequedad de piel	12	0	0	-	-	-	Muy frecuente
Alopecia	-	-	-	14	0	0	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración							
Fatiga	52	14	4	73	14	2	Muy frecuente
Fiebre	-	-	-	36	3	0	Muy frecuente
Rigidez	-	-	-	12	0	0	Muy frecuente

* Infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis.

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

*** Rash incluida dermatitis acneiforme.

- Corresponde a un valor por debajo del umbral.

Tabla 5. Resumen de reacciones adversas por grupo de frecuencia

Sistema corporal	Muy Frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos oculares</i>		Queratitis, conjuntivitis ¹	Cambios en las pestañas ²		Perforación de córnea, ulceración de córnea, uveítis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Epistaxis,	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ³		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea ⁷	Hemorragias gastrointestinales ^{4,7}	Perforación gastrointestinal ⁷		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Anormalidades en las pruebas de función hepática ⁵			Fallo hepático ⁶	
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Rash	Alopecia, piel seca ¹ , paroniquia, foliculitis, acné/dermatitis acneiforme, grietas en la piel	Hirsutismo, cambios en las cejas, uñas quebradizas y sueltas, reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ⁷
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Insuficiencia renal ¹	Nefritis, ¹ proteinuria ¹		

¹ En el ensayo clínico PA.3.

² Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento, y engrosamiento excesivo de las pestañas.

³ Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron Tarceva para el tratamiento de CPCNP u otros tumores sólidos avanzados (véase *Precauciones y advertencias*). Se ha observado una incidencia alta en pacientes en Japón (véase *Precauciones y advertencias*).

⁴ En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración simultánea con AINEs (véase *Interacciones*).

⁵ Incluyendo niveles incrementados de alanina-aminotransferasa [ALT], aspartato-aminotransferasa [AST] y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico PA.3 y frecuentes en el ensayo clínico BR.21. Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociada con metástasis hepática.

⁶ Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o la medicación concomitante hepatotóxica (véase *Precauciones y advertencias*).

⁷ Incluye fallecimientos (véase *Precauciones y advertencias*).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Tarceva® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Sobredosificación

Síntomas

Se han administrado dosis orales únicas de Tarceva de hasta 1.000 mg de erlotinib en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer y éstas se toleraron bien. Las dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas detrás sólo unos pocos días de tratamiento. En base a los datos de estos ensayos, por encima de la dosis recomendada podrían darse reacciones adversas graves tales como diarrea, *rash* y un posible aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas.

Tratamiento

En caso de que exista sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Tarceva e iniciar un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Revisión octubre 2021: FINAL.

31

Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos (100 mg, 150 mg): Blíster de PVC sellado con una lámina de aluminio que contiene 30 comprimidos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos de 100 mg	envase con 30
Comprimidos recubiertos de 150 mg	envase con 30

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.609.

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche, S. A.
Basilea, Suiza

Por: Delpharm Milano S. R. L.
Segrate, Italia

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: octubre 2021.

RI+EMA(II0058, IB0067, IA0068)+Cancel f.f. 25 mg+C° razón social elab alt+ANMAT(Nvo link RA)+CDS: 18.0C.



Revisión octubre 2021: FINAL.

32

MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-104831957- ROCHE - Prospectos - Certificado N52.609.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.10 11:32:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.10 11:32:27 -03:00