



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 8 2 7 0

BUENOS AIRES, 07 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018059-11-2 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.eI., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg – 100 mg – 150 mg, aprobada por Certificado N° 52.609.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9 5



DISPOSICIÓN N° 8 2 7 0

*"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"*

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

Que a fojas 332 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg – 100 mg – 150 mg, aprobada por Certificado N° 52.609 y Disposición N° 6486/05, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., cuyos textos constan de fojas 68 a 107, 108 a 147 y 148 a 187.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6486/05 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 107, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

5  
7



# DISPOSICIÓN N° 8270

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas.  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.609 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018059-11-2

DISPOSICION N° 8270

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8.270**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.609 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg – 100 mg – 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6486/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012104-05-3.-

5,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5453/10.-	Prospectos de fs. 68 a 107, 108 a 147 y 148 a 187, corresponde desglosar de fs. 68 a 107.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., Titular del Certificado de Autorización N° 52.609 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....07 DIC 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-018059-11-2

DISPOSICIÓN N° **8 2 7 0**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENOR  
A.N.M.A.T.

8 2 7 0



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

**Tarceva®**  
**Erlotinib**  
**Roche**

**Comprimidos recubiertos**

Industria Suiza  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**


Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 27,43 mg, celulosa microcristalina 35 mg, glicolato sódico de almidón 8 mg, laurilsulfato de sodio 1 mg, estearato de magnesio 1,25 mg, hidroxipropilcelulosa 1,5 mg, dióxido de titanio 1 mg, polietilenglicol 0,5 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 2 mg.


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 4,5 mg, dióxido de titanio 3 mg, polietilenglicol 1,5 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 6 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 6,75 mg, dióxido de titanio 4,5 mg, polietilenglicol 2,25 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 9 mg.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico.

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

## 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 del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

La monoterapia con Tarceva está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).

La monoterapia con Tarceva está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).

Los resultados de dos ensayos clínicos de Fase III, aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo, llevados a cabo en primera línea en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no demostraron beneficios clínicos con la administración simultánea de Tarceva y quimioterapia a base de platino [carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino]: por lo tanto, su uso no se recomienda en esos casos (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).

### Cáncer de páncreas

Tarceva, en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).

## Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XE03.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico inhibidor de la proteinquinasa de tirosina.

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ receptor humano epidérmico tipo I (EGFR también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular

LOUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.386.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización antiapoptótica y proliferativa. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones positivas del EGFR se atribuye a la estrecha unión de erlotinib al sitio del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señalización, se detiene la proliferación celular, y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se observa regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### **Absorción y distribución**

Aproximadamente el 60% de erlotinib se absorbe después de su administración por vía oral; asimismo, se ha observado un aumento sustancial de la biodisponibilidad cuando se coadministra con la ingesta de alimentos, llegando casi hasta el 100%.



Los máximos niveles plasmáticos se alcanzan 4 horas después de la dosis. La solubilidad del erlotinib depende del pH. La solubilidad del erlotinib disminuye a medida que aumenta el pH. La coadministración de Tarceva con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) en un 46% y 61% respectivamente. Cuando se administró Tarceva dos horas después de la dosis de 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor  $H_2$ , el área bajo la curva (ABC) de erlotinib se redujo un 33% y la  $C_{máx}$  un 54%. Cuando se administraron 150 mg de Tarceva con ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la anterior dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la  $C_{máx}$  disminuyeron en un 15% y 17% respectivamente (véase Posología y formas de administración).


Después de la absorción, erlotinib se une aproximadamente en un 93% con las proteínas plasmáticas, como la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1 (AAG). El volumen de distribución aparente de erlotinib es de 232 litros.

#### **Metabolismo y eliminación**

Un análisis de farmacocinética poblacional en 591 pacientes que recibieron Tarceva, como régimen de segunda y tercera línea, mostró una mediana de vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la estabilidad de la concentración plasmática sería de 7-8 días. No se observaron efectos significativos de las covariables de edad, peso corporal o género del paciente. Se observó un aumento de 24% en el índice de depuración de erlotinib en los fumadores.

Un análisis adicional de farmacocinética poblacional se llevó a cabo con 291 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas a los que se les administró erlotinib como tratamiento de mantenimiento. El análisis demostró que las covariables que afectaron la depuración de erlotinib en dicha población fueron similares a aquellas del análisis anterior. No se identificaron efectos nuevos de las covariables.

  
  
LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



Un tercer análisis de farmacocinética de población que se llevó a cabo incorporó datos de erlotinib de 204 pacientes con cáncer de páncreas que recibieron erlotinib más gemcitabina. Se observaron resultados similares a aquellos del análisis anterior. No se identificaron efectos nuevos de las covariables. La coadministración de gemcitabina no afectó la depuración plasmática del erlotinib.

Los resultados de los ensayos sobre el metabolismo del citocromo P-450 *in vitro* demostraron que erlotinib se metaboliza principalmente por vía de la CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP1A2 y la isoforma extrahepática CYP1A1. Después de la administración de una dosis de 100 mg por vía oral, se recuperó el 91% de la dosis; a saber, el 83% en las heces con 1% de la dosis como principio activo intacto y el 8% en la orina con 0,3% de la dosis como principio activo intacto.

El consumo de cigarrillos reduce la exposición a erlotinib. En el ensayo Fase III de cáncer de pulmón de células no pequeñas, los fumadores actuales lograron concentraciones plasmáticas mínimas de erlotinib en el estado de equilibrio de alrededor de 2 veces menor que los ex fumadores o que los pacientes que nunca fumaron. Dicho efecto se acompañó con un aumento del 24% en la depuración plasmática aparente de erlotinib. En otro estudio que evaluó la farmacocinética de la dosis única de erlotinib en voluntarios sanos, los fumadores activos eliminaron la droga más rápido que los ex fumadores o que los voluntarios que nunca fumaron. El  $ABC_{0-\infty}$  en fumadores fue de alrededor de 1/3 a 1/2 en comparación con ex fumadores y con aquellos que nunca fumaron. En otro ensayo que se llevó a cabo en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (N=35) que aún eran fumadores, los análisis farmacocinéticos en el estado de equilibrio mostraron un aumento de la exposición proporcional a la dosis de erlotinib cuando la dosis de Tarceva se aumentó de 150 mg a 300 mg. Sin embargo, se desconoce cuál sería la dosis exacta para recomendar en pacientes que actualmente fuman (véase Posología y formas de administración).

#### Farmacocinética en poblaciones especiales



##### Pacientes con insuficiencia hepática


Los pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina total > LNM o escala Child Pugh A, B y C) se deben monitorear atentamente durante la terapia con Tarceva. El tratamiento con Tarceva debe utilizarse con extremo cuidado en pacientes con bilirrubina total >3x LNM (véanse Precauciones y advertencias; Reacciones adversas; y Posología y formas de administración).

Las pruebas *in vitro* e *in vivo* sugieren que erlotinib es eliminado principalmente por el hígado. Sin embargo, la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (escala Child Pugh B) en comparación con pacientes con funciones hepáticas adecuadas, incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas.

##### Pacientes con insuficiencia renal

En la orina se excreta menos el 9% de la monodosis. Todavía no se han llevado a cabo estudios en pacientes con compromiso de la función renal.

  
  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

### Datos preclínicos sobre seguridad

#### *Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad*

Aún no se ha evaluado el potencial carcinogénico de erlotinib, pero se ha estudiado su posible efecto genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* sobre mutación bacteriana, aberración cromosómica del linfocito humano y mutación celular en los mamíferos, y un experimento *in vivo* de micronúcleos en la médula ósea del ratón que no produjo daños genéticos. Erlotinib no causó trastornos en la fertilidad de las ratas hembras ni en los machos.

#### *Estudios clínicos*

##### Terapia de primera línea en CPCNP para pacientes con mutaciones activadoras del EGFR (Tarceva administrado como monoterapia)

La eficacia de Tarceva en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR, fue demostrada en un estudio abierto fase 3 aleatorizado (ML20650, EURTAC). Este estudio fue conducido en pacientes caucásicos con CPCNP localmente avanzado o metastásico (estadios IIIB y IV) quienes no habían recibido quimioterapia previa o alguna otra terapia antitumoral sistémica para su enfermedad avanzada y que presentaban mutaciones en el dominio tirosina-quinasa del EGFR (deleción del exón 19 o mutación del exón 21). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Tarceva 150 mg/día o hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en dobles con derivados del platino.

El objetivo primario de sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador fue determinado en un análisis interino preplaneado (n=153, HR=0,42, IC 95%: 0,27 a 0,64; p < 0,0001 para el grupo de Tarceva – n=77 – en relación al grupo de quimioterapia – n=76 -). Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad. La mediana para SLP fue de 9,4 y 5,2 meses para la rama de Tarceva y quimioterapia respectivamente y la tasa de mejor respuesta general (RC/RP) fue de 54% y 10,5% (p < 0,0001). Los resultados de SLP fueron confirmados por una revisión independiente de los rastreos por imágenes, siendo la mediana de 10,4 meses en el grupo de Tarceva comparada con 5,4 meses en el grupo de quimioterapia (HR = 0,47, IC 95%: 0,27 a 0,78; p = 0,003).

El número de pacientes incluido en la SLP evaluada por el investigador fue de 129, el número de pacientes evaluados por el IRC (Comité de Revisión Independiente) fue 107. La tasa de concordancia general entre la evaluación de la SLP del investigador y del IRC fue del 70%. Los datos de sobrevida global estaban inmaduros al momento del análisis interino (HR = 0,80, IC 95%: 0,47 a 1,37; p = 0,4170).

En un análisis exploratorio posterior (n=173) se observó un beneficio significativo en la SLP (HR = 0,37, IC 95%: 0,27 a 0,54; p < 0,0001; SLP mediana fue 9,7 y 5,2 meses) y la tasa de mejor respuesta general (58,1% versus 14,9%, p < 0,0001) con erlotinib comparado con quimioterapia. Los datos de sobrevida global estaban aún inmaduros al momento del análisis actualizado exploratorio (HR = 1,04, IC 95%: 0,65 a 1,68, p = 0,8702).

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Cáncer de pulmón de células no pequeñas – estudio de mantenimiento (Tarceva administrado como monoterapia)


Se demostró la eficacia y seguridad de Tarceva como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que se llevó a cabo en 26 países, en 889 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó durante la quimioterapia de primera línea a base de platino.


Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para recibir 150 mg de Tarceva o placebo por vía oral una vez por día (438 Tarceva, 451 placebo) hasta la progresión de la enfermedad o hasta desarrollar toxicidad inaceptable. El objetivo principal del estudio fue determinar si la administración de Tarceva después de quimioterapia estándar a base de platino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas lograba mejorar la sobrevida libre de progresión (SLP) en comparación con el placebo, en todos los pacientes o en pacientes con tumores con expresión positiva de los receptores de factor de crecimiento epidérmico por ensayo inmunohistoquímico.

Las características demográficas estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 1).

**Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad.**

<u>Características</u>	<u>Tarceva (N = 438)</u>		<u>Placebo (N = 451)</u>	
	<u>N</u>	<u>(%)</u>	<u>N</u>	<u>(%)</u>
<u>Género</u>				
<u>Femenino</u>	<u>117</u>	<u>(27%)</u>	<u>113</u>	<u>(25%)</u>
<u>Masculino</u>	<u>321</u>	<u>(73%)</u>	<u>338</u>	<u>(75%)</u>
<u>Edad (años)</u>				
<u>≥65</u>	<u>148</u>	<u>(34%)</u>	<u>151</u>	<u>(33%)</u>
<u>&lt; 65</u>	<u>290</u>	<u>(66%)</u>	<u>300</u>	<u>(67%)</u>
<u>Estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas</u>				
<u>Estadio no resecaable IIIB</u>	<u>116</u>	<u>(26%)</u>	<u>109</u>	<u>(24%)</u>
<u>Estadio IV</u>	<u>322</u>	<u>(74%)</u>	<u>342</u>	<u>(76%)</u>

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.386.789

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

**Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad. (Continuación).**

<u>Características</u>	<u>Tarceva</u> (N = 438)		<u>Placebo</u> (N = 451)	
	<u>N</u>	<u>(%)</u>	<u>N</u>	<u>(%)</u>
<b><u>Raza</u></b>				
<u>Caucásica</u>	<u>370</u>	<u>(84%)</u>	<u>376</u>	<u>(83%)</u>
<u>Negra</u>	<u>3</u>	<u>(&lt; 1%)</u>	<u>1</u>	<u>(&lt; 1%)</u>
<u>Asiática</u>	<u>62</u>	<u>(14%)</u>	<u>69</u>	<u>(15%)</u>
<u>Otras</u>	<u>3</u>	<u>(&lt; 1%)</u>	<u>5</u>	<u>(1%)</u>
<b><u>Estado funcional ECOG al inicio</u></b>				
<u>0</u>	<u>135</u>	<u>(31%)</u>	<u>145</u>	<u>(32%)</u>
<u>1</u>	<u>303</u>	<u>(69%)</u>	<u>306</u>	<u>(68%)</u>
<b><u>EGFR IHC</u></b>				
<u>Positivo</u>	<u>308</u>	<u>(70%)</u>	<u>313</u>	<u>(69%)</u>
<u>Negativo</u>	<u>62</u>	<u>(14%)</u>	<u>59</u>	<u>(13%)</u>
<u>Indeterminado</u>	<u>16</u>	<u>(4%)</u>	<u>24</u>	<u>(5%)</u>
<u>Faltante</u>	<u>52</u>	<u>(12%)</u>	<u>55</u>	<u>(12%)</u>
<b><u>Histología</u></b>				
<u>Escamoso</u>	<u>166</u>	<u>(38%)</u>	<u>194</u>	<u>(43%)</u>
<u>Adenocarcinoma incluyendo bronquioloalveolar</u>	<u>205</u>	<u>(47%)</u>	<u>198</u>	<u>(44%)</u>
<u>Célula grande</u>	<u>21</u>	<u>(5%)</u>	<u>24</u>	<u>(5%)</u>
<u>Otros</u>	<u>46</u>	<u>(11%)</u>	<u>35</u>	<u>(8%)</u>

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Tabla 1.** Características demográficas y de la enfermedad. (Continuación).

<u>Características</u>	<u>Tarceva</u> <u>(N = 438)</u>		<u>Placebo</u> <u>(N = 451)</u>	
	<u>N</u>	<u>(%)</u>	<u>N</u>	<u>(%)</u>
<b><u>Antecedentes de fumador</u></b>				
<u>Fumador actual</u>	239	(55%)	254	(56%)
<u>Nunca fue fumador</u>	77	(18%)	75	(17%)
<u>Ex fumador</u>	122	(28%)	122	(27%)
<u>Antecedentes de fumador: fumador actual = fumador al momento de aleatorización o que haya dejado de fumar 1 año antes de la aleatorización.</u>				

Se evaluó la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en la población según la intención de tratar. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Resultados de eficacia (población según intención de tratar).

	<u>Mediana en meses (IC 95%)</u>		<u>Índice de riesgo (HR)<sup>(1)</sup></u> <u>(IC 95%)</u>	<u>Valor p<sup>(2)</sup></u>
	<u>Tarceva 150 mg</u> <u>N = 438</u>	<u>Placebo</u> <u>N = 451</u>		
<b><u>Sobrevida libre de progresión basada en la evaluación del Investigador</u></b>	2,8 (2,8 - 3,1)	2,6 (1,9 - 2,7)	0,71 (0,62 - 0,82)	p < 0,0001
<b><u>Sobrevida global</u></b>	12,0 (10,6 - 13,9)	11,0 (9,9 - 12,1)	0,81 (0,70 - 0,95)	p 0,0088

<sup>(1)</sup> Modelo de regresión univariado de Cox.

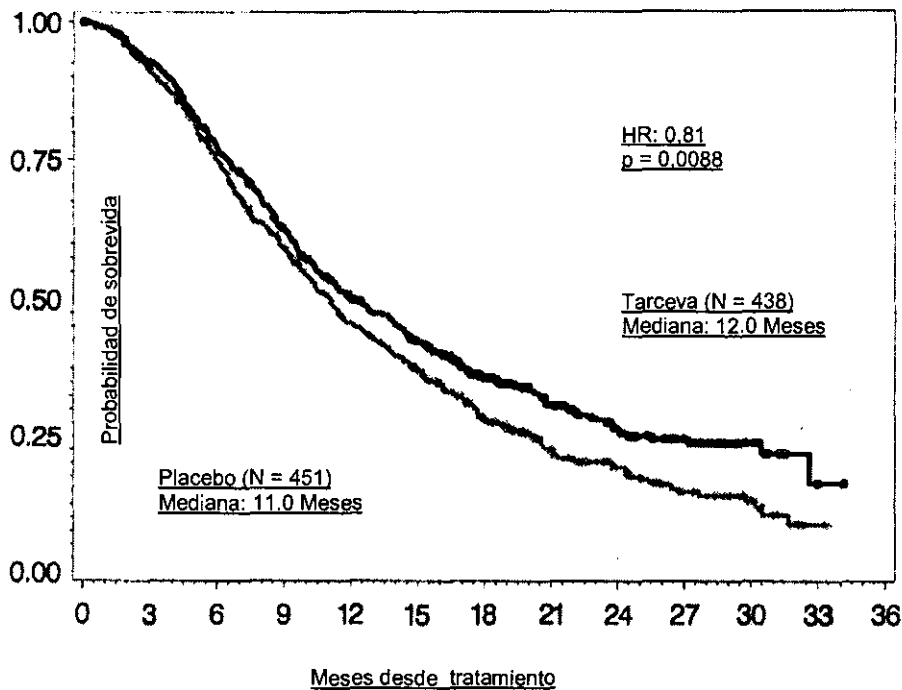
<sup>(2)</sup> Prueba de rangos logarítmicos no estratificados.

La Figura 1 muestra la Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global de la población con intención de tratamiento.

JUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global de pacientes por grupo de tratamiento.



Nota: HR está basada en un modelo de regresión univariado de Cox.

Los índices de riesgo para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes con tumores positivos para los receptores de factor de crecimiento epidérmico fueron de 0,69 (IC 95%: 0,58 – 0,82) y 0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,93), respectivamente. Los índices de riesgo para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes con tumores negativos para los receptores de factor de crecimiento epidérmico fueron de 0,77 (IC 95%: 0,51 – 1,14) y 0,91 (IC 95%: 0,59 – 1,38), respectivamente.

Los pacientes con adenocarcinoma mostraron un índice de riesgo para la sobrevida global de 0,77 (IC 95%: 0,61 – 0,97) y los pacientes con histología escamosa mostraron un índice de riesgo para la sobrevida global de 0,86 (IC 95%: 0,68 – 1,10).

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Cáncer de pulmón de células no pequeñas – estudio en segunda/tercera línea


La eficacia y la seguridad de Tarceva se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo en 731 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de, por lo menos, un régimen de quimioterapia. Se aleatorizó 2:1 a los pacientes para recibir 150 mg de Tarceva o placebo (488 Tarceva, 243 placebo) diarios, por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta desarrollar toxicidad inaceptable. Los parámetros del estudio incluyeron la sobrevida global, la tasa de respuestas y la sobrevida libre de progresión. También se examinó la duración de la respuesta. El parámetro principal fue la sobrevida global. El estudio se llevó a cabo en 17 países.


En la Tabla 3 se resumen las características demográficas y clínicas de la población en estudio. Las características demográficas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes eran de sexo masculino.

Aproximadamente, la cuarta parte de ellos tenía un estado funcional 2 ECOG al inicio, y el 9% tenía un estado funcional 3. El cincuenta por ciento de los pacientes había recibido sólo un régimen previo de quimioterapia, mientras que alrededor de las tres cuartas partes de estos pacientes habían fumado en algún momento.

**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas.

Características	Tarceva (N = 488)		Placebo (N = 243)	
	N	(%)	N	(%)
<b><u>Género</u></b>				
Femenino	173	(35)	83	(34)
Masculino	315	(65)	160	(66)
<b><u>Edad (años)</u></b>				
< 65	299	(61)	153	(63)
≥65	189	(39)	90	(37)


  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789


  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas. (Continuación).

Características	Tarceva (N = 488)		Placebo (N = 243)	
	N	(%)	N	(%)
<b>Raza</b>				
<u>Caucásica</u>	379	(78)	188	(77)
Negra	18	(4)	12	(5)
Asiática	63	(13)	28	(12)
Otras	28	(6)	15	(6)
<b>Estado <u>funcional</u> ECOG <u>al inicio</u>*</b>				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
<b>Pérdida de peso durante los 6 meses anteriores</b>				
< 5%	320	(66)	166	(68)
5 - 10%	96	(20)	36	(15)
> 10%	52	(11)	29	(12)
Desconocido	20	(4)	12	(5)

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas. (Continuación).

Características	Tarceva (N = 488)		Placebo (N = 243)	
	N	(%)	N	(%)
<b>Antecedentes de fumador</b>				
Nunca fue fumador	104	(21)	42	(17)
Actual o ex fumador	358	(73)	187	(77)
Desconocido	26	(5)	14	(6)
<b>Clasificación histológica</b>				
Adenocarcinoma	246	(50)	119	(49)
Escamoso	144	(30)	78	(32)
Célula grande no diferenciado	41	(8)	23	(9)
Células no pequeñas mixtas	11	(2)	2	(< 1)
Otros	46	(9)	21	(9)
<b>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización (meses)</b>				
< 6	63	(13)	34	(14)
6 - 12	157	(32)	85	(35)
> 12	268	(55)	124	(51)


  
**LUIS A. CRESTA**  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.836.789


  
**ANDREA R. MARGARIDE**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas. (Continuación).

Características	Tarceva (N = 488)		Placebo (N = 243)	
	N	(%)	N	(%)
<b><u>Mejor respuesta a la terapia anterior al inicio*</u></b>				
<u>RC/RP</u>	196	(40)	96	(40)
<u>PE</u>	101	(21)	51	(21)
<u>EE</u>	191	(39)	96	(40)
<b><u>Cantidad de regímenes previos al inicio*</u></b>				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
<b><u>Exposición al platino previa al inicio*</u></b>				
Si	454	(93)	224	(92)
No	34	(7)	19	(8)

\* Factor de estratificación según se documentó al inicio; la distribución difiere levemente de los valores informados al momento de aleatorización.

LUIS A. CRESTA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.338.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



En la Tabla 4 se detallan los resultados del estudio.

**Tabla 4.** Resultados de eficacia.

	Tarceva	Placebo	Índice de Riesgo HR <sup>(1)</sup>	IC 95%	valor-p
Sobrevida global mediana	6,7 meses	4,7 meses	0,73	0,61 - 0,86	< 0,001 <sup>(2)</sup>
1 año de sobrevida	31,2%	21,5%	-	-	-
<u>Sobrevida libre de progresión mediana</u>	9,9 semanas	7,9 semanas	0,59	0,50 - 0,70	< 0,001 <sup>(2)</sup>
<u>Respuesta tumoral (RC + RP)</u>	8,9%	0,9%	-	-	< 0,001 <sup>(3)</sup>
Mediana de duración de la respuesta	34,3 semanas	15,9 semanas	-	-	-


(1) Modelo de regresión de Cox con las siguientes variables: Estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

(2) Prueba de Log-Rank a dos colas estratificada por el estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

(3) Prueba exacta de Fisher a dos colas.

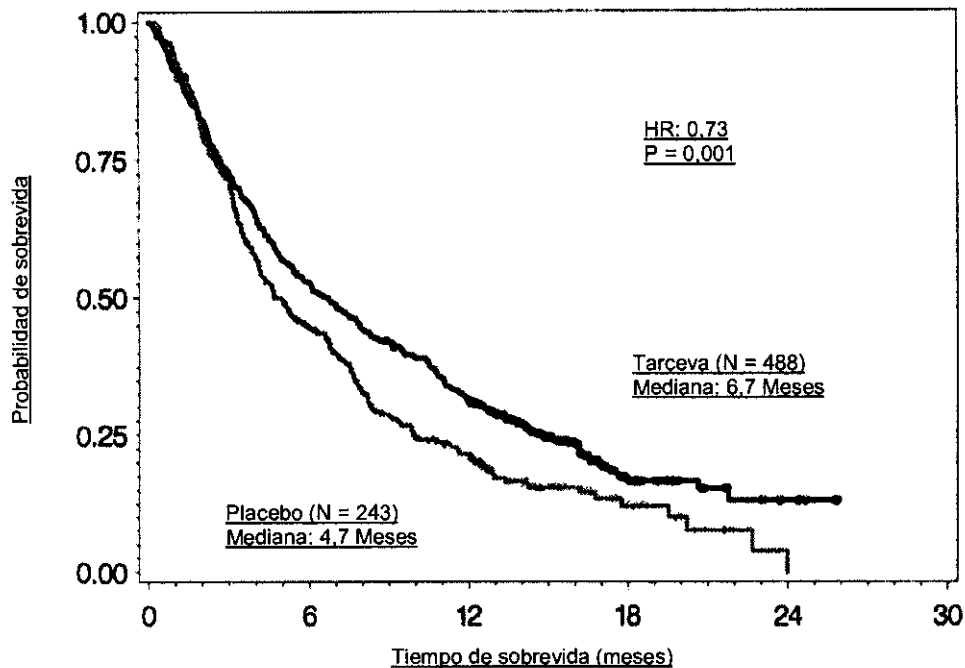
La sobrevida se evaluó en la población por intención de tratar. La Figura 2 representa las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global. Para el análisis primario de sobrevida global y el análisis de sobrevida libre de progresión se utilizaron pruebas de Log-Rank a dos colas estratificadas por el estado funcional de ECOG, la cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

50

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de pacientes por grupo de tratamiento.



**Nota:** El HR corresponde al modelo de regresión de Cox con las siguientes variables: estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa. El valor-p corresponde a la prueba de Log-Rank a dos colas estratificada por el estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

*Cáncer de pulmón de células no pequeñas – Tarceva administrado simultáneamente con la quimioterapia*

Los resultados de dos ensayos multicéntricos, controlados con placebo, aleatorizados, de más de 1.000 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico tratados en primera línea no mostraron beneficios clínicos de la administración concomitante de Tarceva con quimioterapia a base de platino [carboplatino y paclitaxel (Tarceva, N = 526) o gemcitabina y cisplatino (Tarceva, N = 580)].


LOUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

*Carcinoma de páncreas – Tarceva administrado simultáneamente con gemcitabina*

La eficacia y la seguridad de Tarceva en combinación con gemcitabina, como tratamiento de primera línea, se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo, en 569 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 para recibir diariamente 100 mg o 150 mg de Tarceva o placebo en un esquema posológico continuo más gemcitabina IV [1.000 mg/m<sup>2</sup>/día, Ciclo 1 – Días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; Ciclo 2 y ciclos subsiguientes – Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas (*véase el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas*)]. Tarceva o placebo se tomaron diariamente por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta lograr una toxicidad inaceptable. El parámetro principal fue la sobrevida global y los parámetros secundarios incluían la tasa de respuestas y la sobrevida libre de progresión. También se examinó la duración de la respuesta. El estudio se llevó a cabo en 18 países. Se aleatorizó un total de 285 pacientes para recibir gemcitabina más Tarceva (261 pacientes en la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la cohorte de 150 mg) y se aleatorizaron 284 pacientes para recibir gemcitabina más placebo (260 pacientes en la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la cohorte de 150 mg). La cohorte de 150 mg incluyó muy pocos pacientes como para obtener conclusiones.

La Tabla 5 resume las características demográficas y clínicas de la población del estudio aleatorizado de 100 mg de Tarceva más gemcitabina o placebo más gemcitabina. Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento excepto por una leve proporción superior de mujeres en el grupo tratado con Tarceva (51%), en comparación con el grupo que recibía placebo (44%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de aproximadamente 1 mes. La mayoría de los pacientes presentaron metástasis al ingresar al estudio, como manifestación inicial del cáncer de páncreas.




LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789



ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Tabla 5.** Características demográficas y de la enfermedad: Cohorte de 100 mg.

Características	Tarceva + gemcitabina (N = 261)		Placebo + gemcitabina (N = 260)	
	N	(%)	N	(%)
<b><u>Género</u></b>				
Femenino	134	(51)	114	(44)
Masculino	127	(49)	146	(56)
<b><u>Edad (años)</u></b>				
< 65	136	(52)	138	(53)
≥65	125	(48)	122	(47)
<b><u>Raza</u></b>				
<u>Caucásica</u>	225	(86)	231	(89)
Negra	8	(3)	5	(2)
Asiática	20	(8)	14	(5)
Otras	8	(3)	10	(3)
<b><u>Estado funcional de ECOG*</u></b>				
0	82	(31)	83	(32)
1	134	(51)	132	(51)
2	44	(17)	45	(17)
Desconocido*	1	(< 1)	0	(0)

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 O.N.I. 13.336.758

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

**Tabla 5.** Características demográficas y de la enfermedad: Cohorte de 100 mg.  
(Continuación).

Características	Tarceva + gemcitabina (N = 261)		Placebo + gemcitabina (N = 260)	
	N	(%)	N	(%)
<b>Estado de la enfermedad <u>al inicio</u>**</b>				
Localmente avanzada	61	(23)	63	(24)
Metástasis a distancia	200	(77)	197	(76)

Desconocido, incluye las respuestas de "desconocido" y sin determinar.

\*\* Factor de estratificación según se documentó al inicio, la distribución difiere levemente de los valores informados al momento de la aleatorización.

Los resultados del estudio se detallan en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Resultados de eficacia: Cohorte de 100 mg.

	Tarceva + Gemcitabina	Placebo + Gemcitabina	Indice de riesgo <u>HR</u> <sup>(1)</sup>	IC 95%	Valor-p
Sobrevida global mediana	6,4 meses 250 <u>fallecidos</u>	6,0 meses 254 <u>fallecidos</u>	0,81	0,68 - 0,97	0,028 <sup>(2)</sup>
Sobrevida a 1 año	23,8 %	19,4 %	-	-	-
<u>Sobrevida libre de progresión mediana</u>	3,8 meses 225 <u>eventos</u>	3,5 meses 232 <u>eventos</u>	0,76	0,64 - 0,92	0,006 <sup>(2)</sup>
Respuesta tumoral ( <u>RC + RP</u> )	8,6 %	7,9 %	-	-	0,87 <sup>(3)</sup>
Mediana duración de la Respuesta	23,9 semanas	23,3 semanas	-	-	-

(1) Modelo de regresión de Cox con las siguientes co-variables: estado funcional de ECOG y extensión de la enfermedad.

(2) Prueba de Log-Rank a dos colas estratificada por el estado funcional de ECOG y extensión de la enfermedad.

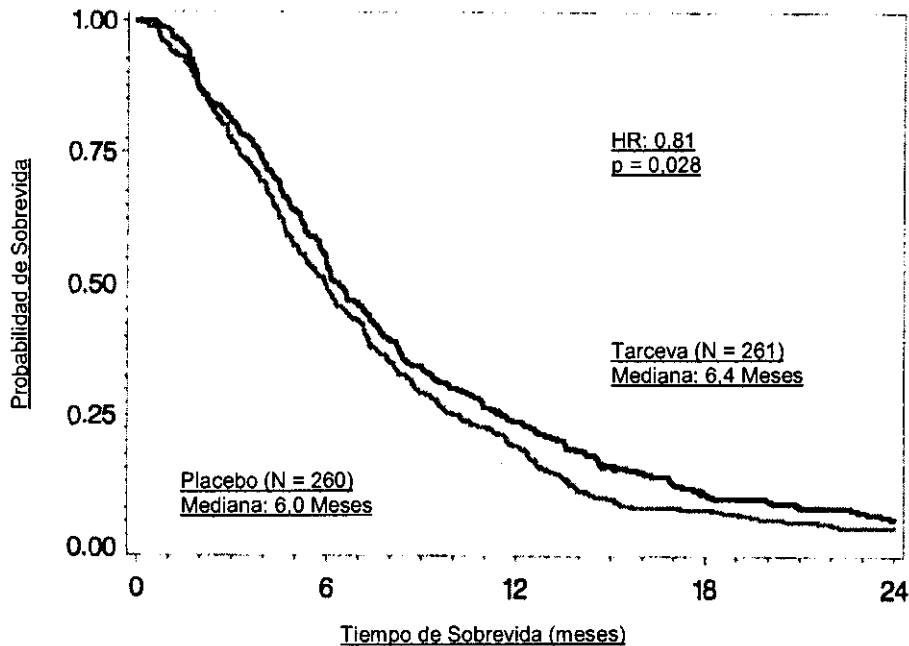
(3) Prueba exacta de Fisher a dos colas.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.330.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

La sobrevida se evaluó en la población por intención de tratar. La Figura 3 representa las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global en la cohorte de 100 mg. Para el análisis primario de sobrevida global y el análisis de sobrevida libre de progresión se utilizaron pruebas de Log-Rank a dos colas estratificadas por el estado funcional de ECOG, la cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global: cohorte de 100 mg.



Nota: El HR corresponde al modelo de regresión de Cox con las siguientes variables: estado funcional de ECOG y extensión de la enfermedad. El valor-p corresponde a la prueba de Log-Rank a dos colas estratificada por el estado general de ECOG y extensión de la enfermedad.

En un análisis post-hoc, los pacientes en la rama de Tarceva que desarrollaron erupción cutánea tuvieron un más larga sobrevida comparados con los pacientes que no lo hicieron (sobrevida global mediana 7,2 meses vs 5 meses, HR = 0,61). Noventa por ciento de los pacientes que recibieron Tarceva presentaron erupción cutánea dentro de los primeros 44 días. El tiempo mediano hasta la aparición de la erupción fue de 10 días.

### Posología y formas de administración

#### Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR previo a la iniciación de la terapia con Tarceva en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico sin tratamiento previo.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.769

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



La dosis diaria recomendada de Tarceva es de 150 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable. No existen evidencias de que el tratamiento produzca beneficios terapéuticos una vez detectada la progresión de la enfermedad.

### ***Cáncer de páncreas***

La dosis diaria recomendada de Tarceva es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos, en combinación con gemcitabina (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Estudios Clínicos; y el prospecto de envase de gemcitabina*). El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento, deberá reevaluarse la prosecución de la terapia con Tarceva (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).


### ***Modificaciones de dosis***

En pacientes con inicio agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, como disnea, tos o fiebre, se deberá interrumpir el tratamiento con Tarceva hasta establecer el diagnóstico. Si se diagnosticara una enfermedad intersticial pulmonar, el tratamiento con Tarceva deberá discontinuarse e iniciarse un tratamiento apropiado (véase Precauciones y advertencias).

Discontinuar el tratamiento con Tarceva en caso de insuficiencia hepática o perforaciones gastrointestinales. Interrumpir o discontinuar el tratamiento con Tarceva en pacientes con deshidratación que corren el riesgo de sufrir insuficiencia renal, en pacientes con afecciones severas de piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa o en pacientes con trastornos oculares agudos/agravados (véase Precauciones y advertencias; Insuficiencia renal, Hepatotoxicidad, Pacientes con insuficiencia hepática, Perforación gastrointestinal, Trastornos de piel bullosa y exfoliativa, y Trastornos oculares).

Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no respondan a la loperamida o que se deshidraten pueden requerir una reducción de la dosis o una interrupción temporal de la terapia. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.

Cuando sea necesaria una reducción en la dosis de Tarceva, la misma debe reducirse de a 50 mg.



LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789



ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA


En pacientes que estén tomando Tarceva junto con un potente inhibidor del CYP3A4, tales como, pero no limitado a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, o pomelo o jugo de pomelo, deberá considerarse una reducción de la dosis si ocurrieran reacciones adversas severas. De forma similar, en pacientes quienes estén tomando Tarceva con un inhibidor tanto de CYP3A4 y de CYP1A2 como la ciprofloxacina, deberá también considerarse una reducción de dosis de Tarceva si ocurrieran reacciones adversas severas (*véase Interacciones*)


El pretratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en alrededor de 2/3 a 4/5. Es altamente recomendable el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad sobre el inductor CYP3A4. Si un tratamiento alternativo no está disponible, deberá considerarse el aumento de la dosis de Tarceva con intervalos cada dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente.

La dosis máxima de Tarceva estudiada en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si se aumenta la dosis de Tarceva, la dosis deberá disminuirse inmediatamente hasta la dosis inicial una vez que se discontinúe la administración con rifampicina o con otros inductores. Otros inductores CYP3A4 incluyen, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros. Estos dos últimos deberían evitarse en lo posible (*véase Interacciones*).

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa consumiendo cigarrillos, puede considerarse un aumento prudente de la dosis de Tarceva que no exceda los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Sin embargo, la eficacia y seguridad a largo plazo (>14 días) de una dosis mayor a la recomendada inicialmente no se estableció en pacientes que continúan fumando. Si se aumenta la dosis de Tarceva, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial una vez que se cese con el cigarrillo (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Erlotinib es eliminado por el metabolismo hepático y la excreción biliar. A pesar que la exposición al erlotinib era similar en pacientes con funciones hepáticas levemente perjudicadas (escala *Child-Pugh B*), los pacientes con problemas hepáticos (bilirrubina total > ULN o escala *Child-Pugh A, B y C*) deben monitorearse atentamente durante la terapia con Tarceva (*véase Precauciones y advertencias; Pacientes con insuficiencia hepática*). El tratamiento con Tarceva debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con una bilirrubina total > 3 x ULN. Si los cambios en las funciones hepáticas son severos, como el duplicado de la bilirrubina total y/o triplicado de las transaminasas en el marco de los valores del pretratamiento fuera del margen normal, la dosis de Tarceva debe interrumpirse. En el marco del empeoramiento de las pruebas de las funciones hepáticas, antes de que se vuelvan severas, debe considerarse una interrupción o reducción de la dosis con pruebas frecuentes de monitoreo de las funciones hepáticas. La dosis de Tarceva debe interrumpirse o discontinuarse si la bilirrubina total es >3 x ULN y/o las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales de pretratamiento (*véanse Precauciones y advertencias; Hepatotoxicidad, Pacientes con insuficiencia hepática, Poblaciones especiales; Reacciones adversas; Experiencia en Ensayos clínicos; Experiencia poscomercialización*).


  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.785


  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a erlotinib o a cualquiera de los excipientes del producto.

## Precauciones y advertencias

### *Toxicidad pulmonar*

Casos raros de neumopatía intersticial (ILD), algunos con desenlace fatal se han señalado en pacientes tratados con Tarceva por cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado. En los estudios aleatorizados de agente único para cáncer de pulmón de células no pequeñas (véase Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos), la incidencia de casos de enfermedad intersticial pulmonar en pacientes tratados con Tarceva contra los tratados con placebo fue del 0,7% contra 0% en el estudio de mantenimiento y del 0,8% para ambos grupos en el estudio de segunda y tercera línea.

En el estudio sobre cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina (véase Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos), la incidencia de casos de enfermedad intersticial pulmonar fue del 2,5% en el grupo que recibió tratamiento con Tarceva más gemcitabina contra el 0,4% del grupo que recibió tratamiento con placebo más gemcitabina.

La incidencia total de los casos de enfermedad intersticial pulmonar en todos los estudios realizados en aproximadamente 32.000 pacientes tratados con Tarceva fue de alrededor del 1,1% (incluyendo estudios no controlados y estudios con quimioterapia simultánea).

Los diagnósticos de pacientes que se sospecha padecen de enfermedad tipo pulmonar intersticial incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquiolitis obliterativa, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo e infiltración pulmonar. Los síntomas aparecieron desde los 5 días a más de 9 meses (mediana de 39 días) luego de comenzar el tratamiento con Tarceva. En los ensayos sobre cáncer pulmonar, la mayoría de los casos se asociaron con factores que confundían o influían sobre el diagnóstico, tales como la quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En el caso de un comienzo agudo sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre, la terapia con Tarceva deberá interrumpirse hasta realizar la evaluación diagnóstica. Si se diagnostica una enfermedad intersticial pulmonar, debe discontinuarse el tratamiento con Tarceva e iniciarse uno apropiado (véase Posología y formas de administración).



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789



ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

### Insuficiencia renal

Se han informado casos de síndrome hepato-renal, fallas renales agudas (incluyendo eventos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios y llegaron hasta problemas hepáticos al comienzo, mientras que otros fueron asociados con deshidratación severa debido a diarrea, vómitos y/o anorexia o uso simultáneo de quimioterapia. En el caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo contributivos para insuficiencia renal (por ejemplo, enfermedad renal preexistente, afecciones clínicas o medicamentos que pudieran conducir a una enfermedad renal, u otras afecciones clínicas u otras situaciones predisponentes, incluyendo edad avanzada), deberá interrumpirse el tratamiento con Tarceva y deberán tomarse medidas apropiadas para rehidratar intensamente al paciente. Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y soluciones con electrolitos para los pacientes con riesgo de deshidratación (véanse Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

### Hepatotoxicidad

Se informaron casos de fallas hepáticas y síndrome hepato-renal (incluyendo eventos fatales) durante el uso de Tarceva, particularmente en pacientes con problemas hepáticos al comienzo. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. En el caso de empeoramiento, debe considerarse la interrupción o reducción con pruebas frecuentes de monitoreo. Si la bilirrubina total es  $>3$  x ULN y/o las transaminasas son  $>5$  x ULN en el marco de valores normales del pre-tratamiento, la dosis de Tarceva deberá interrumpirse o discontinuarse (véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos, y Experiencia poscomercialización; Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

### Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática moderada (escala Child-Pugh B) relacionada con el padecimiento de un tumor hepático significativo, 10 a 15 pacientes fallecieron bajo tratamiento o dentro de los 30 días de la última dosis de Tarceva. Un paciente falleció debido a síndrome hepato-renal, un paciente falleció debido al progreso rápido de la insuficiencia hepática y los ocho restantes fallecieron debido a una enfermedad progresiva. Seis de los diez pacientes que fallecieron tenían una bilirrubina total al inicio de  $>3$  x ULN que sugería disfunción hepática severa. El tratamiento con Tarceva debe realizarse con precaución en pacientes que presenten una bilirrubina total  $>3$  x ULN. Pacientes con disfunción hepática (bilirrubina total  $>ULN$  o escala Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados durante la terapia con Tarceva. La dosis de Tarceva debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en las funciones son severos, como la duplicación de la bilirrubina total y/o aumento de tres veces de las transaminasas en el marco de valores de pre-tratamiento fuera del margen normal (véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas; y Posología y formas de administración, Modificación de dosis).



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789



ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

### Perforación gastrointestinal

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluyendo víctimas fatales) en pacientes que recibieron Tarceva. Los pacientes que reciben agentes concomitantes antiangiogénicos, corticosteroides, "AINEs" (tipo de analgésico y antiinflamatorio) y/o quimioterapia basada en taxanos, o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo (véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos, y Experiencia poscomercialización). Discontinúe permanentemente el tratamiento con Tarceva en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.

### Dermatitis bullosa y exfoliativa

Se han informado afecciones de la piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fue fatal (véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos, y Experiencia poscomercialización). Si el paciente presenta condiciones severas de piel bullosa, ampollada o exfoliativa, discontinúe o interrumpa el tratamiento con Tarceva.

### Infarto de miocardio/isquemia

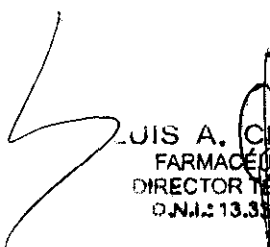
En el ensayo de carcinoma pancreático, seis pacientes (incidencia del 2,3%) del grupo que recibió tratamiento con Tarceva/gemcitabina desarrollaron infartos/isquemias miocárdicas. Uno de estos pacientes falleció debido a un infarto del miocardio. En comparación, tres pacientes del grupo que recibió tratamiento con placebo/gemcitabina desarrollaron infartos del miocardio (incidencia del 1,2%) y uno de ellos falleció debido al infarto de miocardio.

### Accidente cerebrovascular

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, seis pacientes del grupo de tratamiento con Tarceva/gemcitabina desarrollaron accidentes cerebrovasculares (incidencia del 2,3%). Uno de estos fue hemorrágico y fue el único caso fatal. En comparación, en el grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina no hubo accidentes cerebrovasculares.

### Anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, dos pacientes del grupo de tratamiento con Tarceva/gemcitabina desarrollaron anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia (incidencia 0,8%). Ambos pacientes recibieron Tarceva/gemcitabina simultáneamente. En comparación, en el grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina no hubo casos de anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia.

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 O.N.I.: 13.336.769

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

### Trastornos oculares

Se informaron perforaciones de la córnea o úlceras durante el uso de Tarceva. Otros desórdenes oculares, incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis sicca o queratitis se observaron en el tratamiento con Tarceva y son conocidos factores de riesgo para la úlcera/perforación de la córnea (véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos). Si los pacientes presentan desórdenes oculares agudos, como dolor ocular, interrumpa o discontinúe el tratamiento con Tarceva.

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis tales como inflamación aguda ocular o empeoramiento de una existente, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojo rojo, deberán ser derivados prontamente a un oftalmólogo. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento con Tarceva deberá interrumpirse o discontinuarse. Si se diagnostica queratitis, deberán considerarse en forma cuidadosa los riesgos y beneficios de continuar con Tarceva. Tarceva deberá ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis y ulceración. Han sido reportados muy raros casos de ulceración o perforación corneal, durante la terapia con Tarceva.

### *Indice internacional normalizado elevado y hemorragias ocasionales*

En los estudios clínicos se han informado aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR) y episodios ocasionales de hemorragia, incluyendo hemorragias gastrointestinales y de otra índole, algunas asociadas con la administración concomitante de warfarina. En los pacientes tratados con warfarina o con otros anticoagulantes cumarínicos, es conveniente evaluar periódicamente las modificaciones eventuales en los parámetros correspondientes al tiempo de protrombina o al índice INR (véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos).

### Población pediátrica

Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Tarceva en pacientes pediátricos.

### Pacientes de edad avanzada

#### Estudio de mantenimiento

Del total de los pacientes que participaron en el ensayo de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 66% eran menores de 65 años y 34% tenían o eran mayores de 65 años de edad. El índice de riesgo para la sobrevida global fue de 0,78 (IC 95%: 0,65 – 0,95) en pacientes menores de 65 años y 0,88 (IC 95%: 0,68 – 1,15) en pacientes de 65 años o mayores.

②

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 12.126.788

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

### Estudio de segunda/tercera línea

Del número total de pacientes que participaron en el ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 61% eran menores de 65 años, y el 39% de los pacientes tenían o eran mayores de 65 años. El beneficio de sobrevida se mantuvo a lo largo de ambos grupos [HR para sobrevida global = 0,75 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en pacientes menores de 65 años y HR para sobrevida global = 0,79 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en pacientes de 65 años o mayores].

### Primera línea en carcinoma de páncreas

En el ensayo en cáncer de páncreas, 52% de los pacientes eran menores de 65 años y el 48% tenían o eran mayores de 65 años. No existieron diferencias clínicamente relevantes de sobrevida entre ambos grupos [HR para sobrevida global = 0,78 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en pacientes menores de 65 años y HR para sobrevida global = 0,94 (IC 95%: 0,7 – 1,2) en pacientes de 65 años o mayores]. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o farmacocinética entre ambos grupos. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis a los pacientes mayores.

### Pacientes según su género

#### Estudio de mantenimiento


Del número total de pacientes que participaron del ensayo aleatorizado de mantenimiento, 73% eran hombres y 27% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,88 (IC 95%: 0,74 – 1,05) en hombres y HR para sobrevida global = 0,64 (IC 95%: 0,46 – 0,91) en mujeres].


#### Estudio de segunda/tercera línea

Del número total de pacientes que participaron del ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 65% eran hombres y 35% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,76 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en hombres y HR para sobrevida global = 0,80 (IC 95%: 0,6 – 1,1) en mujeres].

#### Primera línea en carcinoma de páncreas

En el ensayo de cáncer de páncreas, 51% de los pacientes eran hombres y 49% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,74 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en hombres y HR para sobrevida global = 1,0 (IC 95%: 0,8 – 1,3) en mujeres].

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.386.789

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

### Pacientes según su raza

#### Estudio de mantenimiento

En el ensayo aleatorizado de mantenimiento, 84% de los pacientes eran caucásicos y 15% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,86 (IC 95%: 0,73 – 1,01) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,66 (IC 95%: 0,42 – 1,05) en asiáticos].

#### Estudio de segunda/tercera línea

En el ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 78% de los pacientes eran caucásicos y 13% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,79 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,61 (IC 95%: 0,4 – 1,0) en asiáticos].

#### Primera línea en carcinoma de páncreas

En el ensayo de cáncer de páncreas, 86% de los pacientes eran caucásicos y 8% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,88 (IC 95%: 0,7 – 1,1) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,61 (IC 95%: 0,3 – 1,3) en asiáticos].

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre las repercusiones en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que Tarceva puede eventualmente provocar ciertos efectos adversos, tales como náuseas y vómitos, será necesario ser sumamente prudente al conducir vehículos y/o operar maquinarias.


### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

La administración de Tarceva a una mujer embarazada puede ocasionarle daños al feto.

Erlotinib administrado a conejos durante la organogénesis, en dosis que resultan en concentraciones plasmáticas de la droga de aproximadamente 3 veces a las de los humanos con la dosis diaria recomendada de 150 mg, se relacionó con casos fatales embrio-fetales y aborto.

Cuando se administró durante el período de organogénesis para alcanzar concentraciones plasmáticas de droga equivalentes aproximadamente a aquellas en humanos, en base al ABC, no hubo un aumento en la incidencia de eventos fatales embrio-fetales o aborto en conejos o ratas.



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.J.: 13.330.789



ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



Sin embargo, ratas tratadas con 30 mg/m<sup>2</sup>/día o 60 mg/m<sup>2</sup>/día (0,3 ó 0,7 veces la dosis clínica, en una base mg/m<sup>2</sup>) de erlotinib previo al apareamiento y a lo largo de la primera semana de embarazo tuvieron un aumento en las resorciones tempranas que resultaron en la disminución de la cantidad de fetos con vida.

No se observaron efectos teratogénicos en los conejos ni en las ratas que recibieron erlotinib durante la organogénesis con dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>/día en conejos (3 veces mayor la concentración de droga de plasma que en humanos con dosis de 150 mg/m<sup>2</sup>/día) y de 60 mg/m<sup>2</sup>/día en ratas (0,7 veces la dosis clínica de 150 mg/m<sup>2</sup>/día).

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas a las que se les administrase Tarceva. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben evitarlo durante el tratamiento con Tarceva. Deben utilizarse métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia, y por lo menos 2 semanas después de completar la misma. Si se utiliza Tarceva durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante la administración del medicamento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.

#### *Lactancia*

No está comprobado que erlotinib se excrete en la leche materna. Como numerosos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas que surgen del tratamiento con Tarceva en lactantes, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

#### **Evaluación del estado mutacional del EGFR**

Al evaluar el estado mutacional del EGFR, es importante que se elija una metodología sólida y bien validada para evitar resultados falso negativos o falso positivos.

#### **Interacciones**

Erlotinib es metabolizado predominantemente por CYP3A4, y se estima que los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición a la droga. El cotratamiento con el potente inhibidor CYP3A4 ketoconazol aumentó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en 2/3. Cuando se coadministró Tarceva con ciprofloxacina, un inhibidor de CYP3A4 y CYP1A2, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de erlotinib aumentaron en un 39% y 17%, respectivamente. Debe tenerse precaución al momento de administrar o tomar Tarceva con ketoconazol y otros inhibidores CYP3A4 potentes, como por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO) y voriconazol, pomelo o jugo de pomelo entre otros (véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

UIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA


El pre-tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina por 7 días previos a Tarceva, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib alrededor de 2/3 a 4/5, que equivale a una dosis de alrededor de 30 a 50 mg en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro estudio, el tratamiento con rifampicina por 11 días, con la coadministración de una dosis única de Tarceva al día 8 resultó en un exposición media (ABC) a erlotinib del 57,6% de la observada luego de una única dosis de 150 mg de Tarceva en ausencia de tratamiento con rifampicina (véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis). El uso de tratamientos alternativos sin actividad inductora de CYP3A4 es altamente recomendable. Si no hay tratamientos alternativos disponibles, debe considerarse ajustar la dosis inicial. Si se aumenta la dosis de Tarceva, se necesitará una reducción de la dosis a la dosis inicial indicada en el momento de la discontinuación de la rifampicina u otro inductor. Otros inductores CYP3A4 incluyen rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros (véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).


Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce el área bajo la curva (ABC) de erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Sin embargo, si continúan haciéndolo, puede considerarse un aumento prudente en la dosis de Tarceva siempre que se cuide la seguridad del paciente. Si la dosis de Tarceva fuera incrementada, la misma deberá reducirse inmediatamente a la dosis inicial cuando el paciente deje de fumar (véanse Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

El pre-tratamiento y coadministración de Tarceva disminuyó el área bajo la curva (ABC) del sustrato de CYP3A4, midazolam, en un 24%. El mecanismo no es claro.

En un estudio, no hubo efectos significativos de gemcitabina en la farmacocinética de erlotinib ni de erlotinib en la farmacocinética de gemcitabina.

Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal alto pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. Es poco probable que aumentar la dosis de Tarceva cuando se coadministra con dichos agentes compense la pérdida de exposición. La coadministración de Tarceva con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 46%. Debido a que los inhibidores de la bomba, afectan el pH del tracto gastrointestinal por un período prolongado, el retiro de su administración puede no eliminar la interacción. En lo posible, el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con Tarceva debe evitarse. La coadministración de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 33%. Cuando se administró Tarceva con 150 mg de ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el área bajo la curva (ABC) de erlotinib disminuyó un 15%. Si se requiere tratar a los pacientes con un antagonista del receptor de H<sub>2</sub>, como ranitidina, debe utilizarse de manera escalonada. Tarceva debe tomarse una vez por día, 10 horas después de una dosis de un antagonista del receptor de H<sub>2</sub>, y al menos 2 horas antes de la siguiente dosis. A pesar de que el efecto de antiácidos en la farmacocinética de erlotinib no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la dosis de Tarceva deben separarse por varias horas, en caso de ser necesario un antiácido (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).


  
 LUIS A. ORESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.335.789


  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

En pacientes tratados con Tarceva se ha notificado interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo warfarina, que condujo a un aumento del Índice Normalizado Internacional (INR) y episodios de hemorragias que en algunos casos fueron fatales. Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser controlados en forma periódica por cualquier cambio en el tiempo de protrombina o INR (*véase Precauciones y Advertencias*).

La combinación de Tarceva y una estatina puede incrementar el potencial para miopatía inducida por estatina, incluyendo rabdomiólisis, la cual fue observada raramente.

### Reacciones adversas

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento diferente y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de seguridad de Tarceva se basa en más de 1.200 pacientes con cáncer que recibieron el medicamento en monoterapia, más de 300 pacientes que recibieron 100 o 150 mg de Tarceva más gemcitabina y 1.228 pacientes que recibieron Tarceva simultáneamente con otras quimioterapias. Se reportaron casos graves, incluyendo eventos fatales, en pacientes que recibieron Tarceva para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de páncreas u otros tumores sólidos avanzados (*véanse Precauciones y advertencias; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis*).

### Experiencia en ensayos clínicos

#### Cáncer de pulmón de células no pequeñas

##### Estudio en CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR

En un estudio abierto, fase 3 aleatorizado (ML20650) conducido en 154 pacientes, fue evaluada la seguridad de Tarceva como tratamiento de primera línea en 75 pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR; no se observó ninguna señal nueva de seguridad en estos pacientes.

Las reacciones adversas a la droga (RADs) más frecuentemente vistas en los pacientes tratados con Tarceva en el estudio 20650 fueron: erupción cutánea y diarrea (en todos los grados 80% y 57% respectivamente), la mayoría fueron Grado 1/2 en severidad y manejables sin intervención. La erupción cutánea y la diarrea Grado 3 ocurrió en 9% y 4% de los pacientes respectivamente. No se observó erupción cutánea ni diarrea Grado 4. Tanto la erupción cutánea como la diarrea resultaron en la discontinuación de Tarceva en el 1% de los pacientes. Las modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por erupción cutánea y diarrea fueron necesarias en 11% y 7% de los pacientes respectivamente.

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.667  
APODERADA

Estudio de mantenimiento

En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas según el grado NCI-CTC (versión 3.0) que, independientemente de la relación de causalidad, se observaron en por lo menos 3% de los pacientes tratados con Tarceva como monoterapia a una dosis de 150 mg y con una frecuencia al 3% mayor que en el grupo de placebo en el estudio aleatorizado de mantenimiento.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron la dosis de 150 mg de Tarceva como monoterapia fueron erupción cutánea y diarrea. Se observaron erupción cutánea y diarrea, grado 3/4 en 6,0% y 1,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con Tarceva. El 1,2% y 0,5% de los pacientes tratados con Tarceva discontinuaron el estudio por erupción cutánea o diarrea, respectivamente. La reducción o interrupción de la dosis fue necesaria para la erupción cutánea o diarrea en 5,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes tratados con Tarceva que desarrollaron erupción cutánea, el comienzo se produjo dentro de las dos semanas en el 66% y dentro de un mes en el 81%.

**Tabla 7.** Estudio de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas: reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ( $\geq 3\%$ ) únicamente en el grupo de tratamiento con Tarceva en comparación al grupo de tratamiento con placebo y en  $\geq 3\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con Tarceva.

<u>Grado de NCI CTC</u>	<u>Tarceva</u> <u>N = 433</u>			<u>Placebo</u> <u>N = 445</u>		
	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Término preferido MedDRA*</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
<u>Erupción cutánea</u>	<u>49,2</u>	<u>6,0</u>	<u>0</u>	<u>5,8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Diarrea</u>	<u>20,3</u>	<u>1,8</u>	<u>0</u>	<u>4,5</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Fatiga</u>	<u>9,0</u>	<u>1,8</u>	<u>0</u>	<u>5,8</u>	<u>1,1</u>	<u>0</u>
<u>Anorexia</u>	<u>9,2</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>4,9</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>
<u>Prurito</u>	<u>7,4</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>2,7</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Acné</u>	<u>6,2</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Dermatitis acneiforme</u>	<u>4,6</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>1,1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Sequedad de la piel</u>	<u>4,4</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Pérdida de peso</u>	<u>3,9</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Paroniquia</u>	<u>3,9</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

\* MedDRA: "Medical Dictionary for Regulatory Activities": Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

En los pacientes que recibieron una dosis de 150 mg únicamente de Tarceva en el estudio de mantenimiento se observaron anomalías en las pruebas funcionales hepáticas (incluyendo elevaciones de la alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina). Las elevaciones de la alaninaminotransferasa Grado 2 (>2,5 – 5,0 x ULN) se presentaron en el 2% y en el 1%, las elevaciones de Grado 3 (>5,0 – 20,0 x ULN) se observaron en el 1 y 0% de los pacientes tratados con Tarceva y placebo, respectivamente. El grupo de tratamiento con Tarceva presentó elevaciones de bilirrubina Grado 2 (>1,5 – 3,0 x ULN) en un 4% y de Grado 3 (>3,0 – 10,0 x ULN) en un <1% en comparación con <1% para ambos Grados 2 y 3 en el grupo de tratamiento con placebo. La dosis de Tarceva deberán interrumpirse o discontinuarse si los cambios en las funciones hepáticas resultan severos (véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).


#### Estudio de segunda/tercera línea


Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos 10% de los pacientes tratados únicamente con una dosis de 150 mg de Tarceva y en por lo menos 3% más frecuentemente que en el grupo de tratamiento con placebo en el estudio clínico aleatorizado de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas están resumidas según el grado en NCI-CTC (versión 2.0) en la Tabla 8.

Las reacciones más comunes en dicha población fueron erupción cutánea y diarrea. Se presentaron erupción cutánea de grado 3/4 y diarrea en un 9% y en un 6%, respectivamente, en pacientes tratados con Tarceva. Tanto la erupción cutánea como la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio del 1% de los pacientes tratados con Tarceva. Seis por ciento y 1% de los pacientes necesitaron una reducción en la dosis. La mediana del tiempo hasta el comienzo de la erupción cutánea fue de 8 días, y el de la diarrea fue de 12 días.

**Tabla 8.** Estudio de mantenimiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas de segunda y tercera línea: reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ( $\geq 3\%$ ) en el grupo tratado con Tarceva a una dosis de 150 mg en comparación con el grupo tratado con placebo y en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Tarceva.

<u>Grado de NCI CTC</u>	<u>Tarceva 150 mg</u> <u>N = 485</u>			<u>Placebo</u> <u>N = 242</u>		
	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Término preferido MedDRA*</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
<u>Erupción cutánea</u>	<u>75</u>	<u>8</u>	<u>&lt;1</u>	<u>17</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Diarrea</u>	<u>54</u>	<u>6</u>	<u>&lt;1</u>	<u>18</u>	<u>&lt;1</u>	<u>0</u>
<u>Anorexia</u>	<u>52</u>	<u>8</u>	<u>1</u>	<u>38</u>	<u>5</u>	<u>&lt;1</u>
<u>Fatiga</u>	<u>52</u>	<u>14</u>	<u>4</u>	<u>45</u>	<u>16</u>	<u>4</u>
<u>Disnea</u>	<u>41</u>	<u>17</u>	<u>11</u>	<u>35</u>	<u>15</u>	<u>11</u>

  
**LUIS A. ORESTA**  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789

  
**ANDREA R. MARGARIDE**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

**Tabla 8.** Estudio de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas en segunda y tercera línea: reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ( $\geq 3\%$ ) en el grupo tratado con Tarceva a una dosis de 150 mg en comparación con el grupo tratado con placebo y en  $\geq 0\%$  de los pacientes tratados con Tarceva. (Continuación).

<u>Grado de NCI CTC</u>	<u>Tarceva 150 mg</u> <u>N = 485</u>			<u>Placebo</u> <u>N = 242</u>		
	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Término preferido MedDRA*</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
<u>Tos</u>	33	4	0	29	2	0
<u>Náuseas</u>	33	3	0	24	2	0
<u>Infección</u>	24	4	0	15	2	0
<u>Vómitos</u>	23	2	$\leq 1$	19	2	0
<u>Estomatitis</u>	17	$\leq 1$	0	3	0	0
<u>Prurito</u>	13	$\leq 1$	0	5	0	0
<u>Sequedad de la piel</u>	12	0	0	4	0	0
<u>Conjuntivitis</u>	12	$\leq 1$	0	2	$\leq 1$	0
<u>Queratoconjuntivitis sicca</u>	12	0	0	3	0	0
<u>Dolor abdominal</u>	11	2	$\leq 1$	7	1	$\leq 1$

\* MedDRA: "Medical Dictionary for Regulatory Activities": Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

Se observaron anomalías en las pruebas funcionales hepáticas (incluyendo elevaciones de la alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina) en pacientes que recibieron Tarceva a una dosis de 150 mg, durante. Dichas elevaciones estuvieron generalmente vinculadas a las metástasis hepáticas. Elevaciones de la alaninaminotransferasa de Grado 2 ( $>2,5 - 5,0 \times \text{ULN}$ ) ocurrieron en un 4% y  $< 1\%$  de pacientes tratados con Tarceva y placebo, respectivamente. No se observaron elevaciones de Grado 3 ( $>5,0 - 20,0 \times \text{ULN}$ ) en pacientes tratados con Tarceva. La dosis de Tarceva debe interrumpirse o discontinuarse si existen cambios severos en las funciones hepáticas (véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.330.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Carcinoma de páncreas

Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos 10% de los pacientes tratados con una dosis de 100 mg de Tarceva más gemcitabina en el ensayo aleatorizado de pacientes con cáncer de páncreas se resumen en la Tabla 9 según el Grado en NCI-CTC (versión 2.0).

Las reacciones adversas más comunes en pacientes con cáncer de páncreas que recibieron la dosis de 100 mg de Tarceva más gemcitabina fueron fatiga, erupción cutánea, náuseas, anorexia y diarrea. En el grupo de tratamiento con Tarceva más gemcitabina, se informó erupción cutánea y diarrea, Grado 3/4, en el 5% de pacientes tratados con Tarceca más gemcitabina. La mediana del tiempo hasta el inicio de la erupción cutánea y diarrea fue de 10 días y 15 días, respectivamente. Tanto la erupción cutánea como la diarrea requirieron reducciones de dosis en un 2% de los pacientes, y discontinuación del estudio en hasta un 1% de los pacientes que recibieron Tarceva más gemcitabina. La cohorte de 150 mg se relacionó con un índice mayor de ciertas reacciones adversas específicas de clase, incluyendo erupción cutánea, y requirió reducciones o interrupciones de las dosis con mayor frecuencia.

**Tabla 9.** Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de pacientes con cáncer de páncreas tratados con Tarceva: cohorte de 100 mg.

Grado de NCI CTC	Tarceva + Gemitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV N = 259			Placebo + Gemitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV N = 256		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
<b>Término preferido MedDRA*</b>	%	%	%	%	%	%
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Erupción cutánea	69	5	0	30	1	0
Náuseas	60	7	0	58	7	0
Anorexia	52	6	<1	52	5	<1
Diarrea	48	5	<1	36	2	0
Dolor abdominal	46	9	<1	45	12	<1
Vómitos	42	7	<1	41	4	<1
Pérdida de peso	39	2	0	29	<1	0
Infección**	39	13	3	30	9	2
Edema	37	3	<1	36	2	<1

LUIS A. GRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Tabla 9.** Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 0\%$  de pacientes con cáncer de páncreas tratados con Tarceva: cohorte de 100 mg. (Continuación).

<u>Grado de NCI CTC</u>	<u>Tarceva + Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV N = 259</u>			<u>Placebo + Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV N = 256</u>		
	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>	<u>Todos los Grados</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Término preferido MedDRA*</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
<u>Pirexia</u>	36	3	0	30	4	0
<u>Constipación</u>	31	3	1	34	5	1
<u>Dolor óseo</u>	25	4	$\leq 1$	23	2	0
<u>Disnea</u>	24	5	$\leq 1$	23	5	0
<u>Estomatitis</u>	22	$\leq 1$	0	12	0	0
<u>Mialgia</u>	21	1	0	20	$\leq 1$	0
<u>Depresión</u>	19	2	0	14	$\leq 1$	0
<u>Dispepsia</u>	17	$\leq 1$	0	13	$\leq 1$	0
<u>Tos</u>	16	0	0	11	0	0
<u>Mareos</u>	15	$\leq 1$	0	13	0	$\leq 1$
<u>Dolores de cabeza</u>	15	$\leq 1$	0	10	0	0
<u>Insomnio</u>	15	$\leq 1$	0	16	$\leq 1$	0
<u>Alopecia</u>	14	0	0	11	0	0
<u>Ansiedad</u>	13	1	0	11	$\leq 1$	0
<u>Neuropatía</u>	13	1	$\leq 1$	10	$\leq 1$	0
<u>Flatulencia</u>	13	0	0	9	$\leq 1$	0
<u>Rigidez</u>	12	0	0	9	0	0

\* MedDRA: "Medical Dictionary for Regulatory Activities": Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

\*\* Incluye todos los términos "MedDRA" preferidos para la Clasificación de Infecciones e Infestaciones por Sistema de órganos.

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA



En el estudio de carcinoma de páncreas, 10 pacientes del grupo de tratamiento con Tarceva/gemcitabina desarrollaron trombosis venosa profunda (incidencia: 3,9%). En comparación, 3 pacientes del grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina desarrollaron trombosis venosa profunda (incidencia: 1,2%). La incidencia total de la trombosis de grados 3 o 4, incluyendo trombosis venosa profunda, fue similar en las dos secciones del tratamiento: 11% para Tarceva más gemcitabina y 9% para placebo más gemcitabina.


No se detectaron diferencias en las toxicidades hematológicas del laboratorio grados 3 y 4 entre los grupos de tratamiento con Tarceva más gemcitabina y en el de placebo más gemcitabina.

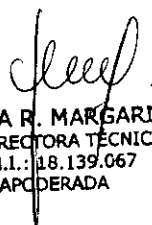
Las reacciones adversas severas ( $\geq$  grado 3 de NCI-CTC) en el grupo de tratamiento con Tarceva más gemcitabina con incidencias de  $<5\%$  incluyeron síncope, arritmia, íleo, pancreatitis, anemia hemolítica, incluyendo anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, infarto/isquemia miocárdica, accidentes cerebrovasculares, incluyendo hemorragia cerebral, e insuficiencia renal (véase Precauciones y advertencias).

Se informaron anomalías en las pruebas de las funciones hepáticas (incluyendo elevación de alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina) luego de la administración de Tarceva más gemcitabina en pacientes con carcinoma de páncreas. La Tabla 10 muestra el grado NCI-CTC más severo observado de anomalías de las funciones hepáticas. La dosis de Tarceva debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios son severos en las funciones hepáticas (véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

**Tabla 10.** Anormalidades en las pruebas de las funciones hepáticas (grado NCI-CTC más severo) en pacientes con cáncer de páncreas: cohorte de 100 mg.

<u>Grado NCI-CTC</u>	<u>Tarceva + Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV N = 259</u>			<u>Placebo + Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV N = 256</u>		
	<u>Grado 2</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>	<u>Grado 2</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Bilirrubina</u>	17%	10%	$<1\%$	11%	10%	3%
<u>Alaninaminotransferasa</u>	31%	13%	$<1\%$	22%	9%	0%
<u>Aspartatoaminotransferasa</u>	24%	10%	$<1\%$	19%	9%	0%

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.788

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APCDERADA

Indicaciones del cáncer de pulmón de células no pequeñas y del carcinoma de páncreas: reacciones adversas de baja frecuencia

Trastornos gastrointestinales

Se informaron perforaciones gastrointestinales (véase Precauciones y advertencias, Perforación gastrointestinal). Durante los estudios de cáncer de pulmón de células no pequeñas y los estudios combinados de cáncer pancreático, se informaron casos infrecuentes de sangrado gastrointestinal, algunos relacionados con el uso concomitante de warfarina o AINEs (véase Precauciones y advertencias, Índice Internacional normalizado elevado y hemorragias ocasionales). Dichas reacciones adversas se informaron como sangrado de úlcera péptica (gastritis, úlcera gastroduodenal), hematemesis, hematoquecia, melena y hemorragia por posible colitis.

Trastornos renales

Se han informado casos de fallas renales agudas o insuficiencia renal, incluyendo eventos fatales, con o sin hipokalemia (véase Precauciones y advertencias, Insuficiencia renal).

Trastornos hepáticos

Se informaron fallas hepáticas en pacientes tratados únicamente con Tarceva o con Tarceva combinado con quimioterapia (véase Precauciones y advertencias, Hepatotoxicidad).

Trastornos oculares

Se informaron perforaciones o úlceras de la córnea durante el uso de Tarceva. Se informaron crecimiento anormal de las pestañas, incluyendo pestañas que crecían hacia adentro, crecimiento y espesor excesivo de pestañas (véase Precauciones y advertencias, Trastornos oculares), que son factores de riesgo de úlceras/perforaciones de la córnea.

Se informaron conjuntivitis y queratitis de grado 3 según NCI-CTC de manera infrecuente en pacientes que recibieron tratamiento con Tarceva en los estudios clínicos de cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas (véase Información para el paciente).

Trastornos de la piel, cabello y uñas

Se informaron dermatitis bullosa, ampollar y exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis tóxico epidérmico (véase Precauciones y advertencias, Dermatitis bullosa y exfoliativa).

En pacientes que desarrollaron erupción cutánea, la apariencia de la piel fue típicamente eritematoso y maculopapular y similar al acné con pústulas foliculares, pero histopatológicamente diferente. Esta reacción de la piel generalmente sucede en el rostro, en la parte superior del pecho y en la espalda, pero puede ser más generalizado o severo (NCI-CTC grado 3 o 4) con descamación. Las reacciones de la piel pueden ocurrir o empeorar en áreas expuestas al sol. Por lo tanto, se recomienda el uso de protector solar o evitar la exposición al sol. Síntomas vinculados pueden incluir picazón, sensibilidad y/o ardor. También puede haber hiperpigmentación o sequedad de la piel con o sin fisuras de la piel de los dedos.

Se informaron alteraciones del cabello y uñas, incluyendo alopecia, hirsutismo, cambios en las pestañas/cejas (véase párrafo anterior), paroniquia y uñas quebradizas y débiles.



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.386.789



ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Otros trastornos

También se informó epistaxis en estudios clínicos en monoterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas.

En general, no podrían discernirse diferencias en la seguridad de Tarceva como monoterapia o en combinación con gemcitabina entre mujeres y hombres y entre pacientes más jóvenes o mayores de 65 años (véase Precauciones y advertencias, Pacientes de edad avanzada, y Pacientes según su género). La seguridad de Tarceva es aparentemente similar en pacientes caucásicos y asiáticos.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posaprobación de Tarceva. Debido a que dichas reacciones no se informaron voluntariamente a una población de cantidad incierta, no es siempre posible estimar de manera fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo

Cambios en las uñas y en el cabello, generalmente no tan serios, por ejemplo hirsutismo, cambios en las pestañas/cejas, paroniquia y uñas quebradizas y débiles. Se informaron dermatitis bullosa, ampollar y exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis tóxico epidérmico (véase Precauciones y advertencias, Trastornos de piel bullosa y exfoliativa).


Trastornos gastrointestinales

Perforaciones gastrointestinales (véase Precauciones y advertencias, Perforación gastrointestinal).

Trastornos hepáticos

Se reportaron casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados únicamente con Tarceva o combinado con quimioterapia (véase Precauciones y advertencias, Hepatotoxicidad).

9


  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.799


  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

8270



### **Sobredosificación**

Sujetos sanos han tolerado dosis orales únicas de Tarceva de hasta 1.000 mg y pacientes con cáncer han tolerado dosis semanales de hasta 1.600 mg. Las dosis de 200 mg de Tarceva repetidas dos veces al día en sujetos sanos no se toleraron bien luego de unos pocos días de dosis. Según los datos de dichos estudios, una incidencia inaceptable de reacciones adversas severas, como diarrea, erupción cutánea, y elevación de la transaminasa hepáticas, pueden ocurrir con una dosis superior a la recomendada (véase Posología y formas de administración). En caso de sobredosificación, debe retirarse Tarceva y debe iniciarse 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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

### **Observaciones particulares**

#### **Período de validez**

48 meses.

#### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

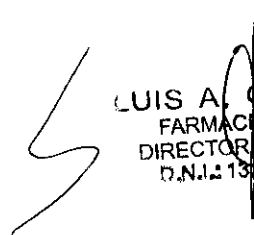
Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

### **Presentación**

Comprimidos recubiertos de 25 mg	envase con 30
Comprimidos recubiertos de 100 mg	envase con 30
Comprimidos recubiertos de 150 mg	envase con 30

9

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.788

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

8 2 7 0



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


**Elaborado por:**

F. Hoffmann-La Roche, S. A.  
Basilea, Suiza

**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

Fecha de la última revisión: Octubre 2011.  
NI (2) + CDS: 10.0C + 11.0C

 LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.786

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA