



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-138312766-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-138312766-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RELOTIB / ERLLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ERLLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg; aprobada por Certificado N° 54.408.

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 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RELOTIB / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-14467974-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-14468093-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 54.408, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-138312766-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.20 16:43:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.02.20 16:43:25 -03:00



RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE PROSPECTO

**RELOTIB
ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

RELOTIB 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 27,18 mg, celulosa microcristalina 35,00 mg, almidón glicolato de sodio 8,00 mg, laurilsulfato de sodio 1,00 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, Opadry II 85F28751 white 3,00 mg.

RELOTIB 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: lactosa monohidrato 69,23 mg, celulosa microcristalina 147,31 mg, almidón glicolato de sodio 24,00 mg, laurilsulfato de sodio 3,00 mg, estearato de magnesio 7,20 mg, Opadry II 85F28751 white 10,80 mg.

RELOTIB 150 mg

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 103,85 mg, celulosa microcristalina 220,96 mg, almidón glicolato de sodio 36,00 mg, laurilsulfato de sodio 4,50 mg, estearato de magnesio 10,80 mg, Opadry II 85F28751 white 16,20 mg.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico inhibidor de la proteinquinasa.
Código ATC: L01EB02

Indicaciones Terapéuticas

Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Relotib está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

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

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

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Relotib.

No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el EGFR IHQ negativa (ver Propiedades farmacodinámicas).

Cáncer de páncreas

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

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Relotib (ver Posología y modo de administración y Propiedades farmacodinámicas).

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

Acción farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las



RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular.

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 por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se ha observado regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

El volumen de distribución aparente medio de erlotinib es de 232 litros y se distribuye dentro del tejido tumoral en humanos.

En un estudio con 4 pacientes (3 con CPNM y 1 con cáncer de laringe) que fueron tratados con dosis orales diarias de 150 mg de erlotinib, se determinó los niveles de erlotinib en muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas realizadas el Día 9 del tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de erlotinib de 1.185 ng/g de tejido tumoral. Esto correspondía a una media global del 63% (rango 5 - 161%) de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio que han sido determinadas. Los metabolitos activos principales estaban presentes en el tumor en concentraciones medias de 160 ng/g de tejido, lo que correspondía a un promedio global del 113% (rango 88 - 130%) de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio que han sido determinadas. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG).

Metabolismo

En humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral. Se han identificado tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de erlotinib, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a erlotinib en ensayos no clínicos *in vitro* y en modelos tumorales *in vivo*. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10% de erlotinib y muestran una farmacocinética similar a la de erlotinib.

Eliminación

Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90%) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

9%). Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. En un análisis de farmacocinética poblacional en 591 pacientes que recibieron erlotinib como medicamento único, se determinó un aclaramiento aparente medio de 4,47 l/h con 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 aproximadamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y raza del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de erlotinib fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del aclaramiento de erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores tuvieron un índice incrementado de aclaramiento de erlotinib. Esto fue confirmado en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos que fumaban en el momento de realizar el estudio y en no fumadores, recibiendo ambos grupos una dosis oral única de 150 mg de erlotinib. La media geométrica de la C_{max} fue 1056 ng/mL en no fumadores y 689 ng/mL en fumadores con una proporción media de fumadores versus no fumadores del 65,2% (95% CI: 44,3 a 95,9, $p = 0,031$). La media geométrica del ABC_{0-inf} fue 18726 ng·h/mL en los no fumadores y 6718 ng·h/mL en los fumadores con una proporción media del 35,9% (95% CI: 23,7 a 54,3, $p < 0,0001$). La media geométrica de la C_{24h} fue 288 ng/mL en no fumadores y 34,8 ng/mL en fumadores con una proporción media del 12,1% (95% CI: 4,82 a 30,2, $p = 0,0001$).

En un estudio pivotal fase III en fumadores activos con CPNM, se alcanzó una concentración plasmática en estado estacionario de 0,65 µg/mL ($n=16$), que fue aproximadamente 2 veces menor en aquellos que habían dejado de fumar o en pacientes que nunca habían fumado (1,28 µg/mL $n=108$). Este efecto se produjo junto a un aumento del 24% en el aclaramiento plasmático aparente de erlotinib. En un estudio fase I de escalada de dosis en pacientes que fueron fumadores activos con CPNM, el análisis de la farmacocinética indicó un aumento proporcional de la exposición a erlotinib en el estado de equilibrio, cuando la dosis de erlotinib se aumentó de 150 mg a la dosis máxima tolerada de 300 mg. En este estudio, la concentración plasmática en estado estacionario para una dosis de 300 mg en fumadores activos fue de 1,22 µg/mL ($n=17$). En base a los resultados de estudios farmacocinéticos, se debe advertir a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con erlotinib, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.

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



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Un segundo análisis de farmacocinética poblacional incorporó datos de erlotinib de 204 pacientes con cáncer de páncreas que recibieron erlotinib más gemcitabina. Este análisis demostró que las covariantes que afectan al aclaramiento de erlotinib en los pacientes del estudio pancreático eran muy similares a los observados en el análisis farmacocinético previo en monoterapia. No se identificaron nuevos efectos covariantes. La coadministración de gemcitabina no afectó el aclaramiento plasmático de erlotinib.

Población pediátrica

No se han realizado estudios específicos en pacientes pediátricos.

Población de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Erlotinib se aclara principalmente en el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7 - 9) la media geométrica del ABC_{0-t} y la C_{max} de erlotinib fue 27000 ng•h/mL y 805 ng/mL respectivamente, en comparación con 29300 ng•h/mL y 1090 ng/mL en pacientes con buena función hepática incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas. Aunque la C_{max} fue más baja de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se consideró que esta diferencia no era clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática severa en la farmacocinética de erlotinib. En análisis farmacocinéticos poblacionales, el aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de aclaramiento de erlotinib más lento.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad

Los efectos debidos a dosis crónicas observados en al menos una especie animal o estudio incluyeron efectos en la córnea (atrofia, ulceración), piel (degeneración folicular e inflamación, enrojecimiento y alopecia), ovarios (atrofia), hígado (necrosis hepática), riñón (necrosis papilar renal y dilatación tubular) y tracto gastrointestinal (vaciado gástrico retardado y diarrea). Los parámetros de las células rojas sanguíneas



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

disminuyeron y las células blancas sanguíneas, principalmente neutrófilos, aumentaron. Hubo aumentos en ALT, AST y bilirrubina relacionados con el tratamiento. Estos hallazgos se observaron para exposiciones muy por debajo de exposiciones clínicamente relevantes.

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

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

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

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Estudios clínicos

Terapia de primera línea para pacientes con CPNM con mutaciones activadoras del EGFR (erlotinib administrado como monoterapia).

La eficacia de erlotinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM con mutaciones activadoras del EGFR fue demostrada en un estudio abierto fase 3 aleatorizado. Este estudio fue conducido en pacientes caucásicos con CPNM 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 erlotinib 150 mg/día o quimioterapia doble basada en derivados del platino. La SLP, variable principal del investigador. Los resultados de eficacia se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Resultado de eficacia de erlotinib vs quimioterapia en el estudio clínico 1

		Erlotinib	Quimioterapia	Hazard Ratio (95% CI)	Valor- p
Análisis intermedio pre planificado (n=153) Fecha de corte: Agosto 2010		n=77	n=76		
	Variable principal: Supervivencia Libre de Progresión (mediana de SLP en meses) * Evaluación del investigador **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Revisión independiente **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Tasa respuesta objetiva (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Supervivencia global (SG) (meses) (35% de eventos)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Análisis exploratorio		n=86	n=87		

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(n=173) Fecha de corte: Enero 2011	SLP (mediana en meses), Evaluación del investigador	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Tasa respuesta objetiva (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	SG (meses) (40% de eventos)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Actualización del análisis (n=173) Fecha de corte: Abril 2012		n=86	n=87		
	SLP (mediana en meses)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	SG*** (meses) (62% de eventos)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR = respuesta completa, PR = respuesta parcial

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

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

*** Se observó un elevado número de cruces en el tratamiento. El 82% de los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron en segunda línea un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (todos menos 2 recibieron Erlotinib).

Tratamiento de mantenimiento de CPNM tras quimioterapia de primera línea (erlotinib administrado como monoterapia).

Se ha investigado la eficacia y seguridad de erlotinib como tratamiento de mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia, para pacientes con CPNM en un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Este estudio fue realizado en 889 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que no habían progresado tras 4 ciclos de un doblete de quimioterapia de primera línea a base de compuestos de platino.

Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para recibir 150 mg de erlotinib o placebo por vía oral una vez por día, hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo principal del estudio incluía la sobrevida libre de progresión (SLP) en todos los pacientes. Las características demográficas basales y de la enfermedad estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. No se incluyó en el estudio pacientes con ECOG PS>1, con comorbilidad hepática o renal significativa.

En este estudio, la población total mostró un beneficio para la variable principal SLP (HR=0,71 p< 0,0001) y la variable secundaria SG (HR=0,81 p=0,0088). Sin embargo, el mayor beneficio se observó en un análisis exploratorio predefinido en pacientes con

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

mutaciones activadoras de EGFR (n=49) demostrando un beneficio considerable de SLP (HR=0,10, 95% CI 0,04 a 0,25, p<0,0001) y un HR de la supervivencia global de 0,83 (95%CI 0,34 a 2,02). El 67% de los pacientes del subgrupo placebo con mutación EGFR positiva recibieron tratamiento de segunda o sucesiva línea con EGFR-TKIs.

El estudio clínico 3 se realizó en 643 pacientes con CPNM avanzado sin mutaciones activadoras de EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y que no experimentaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en compuestos de platino.

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

Según los datos del estudio clínico 3, el uso de erlotinib no está recomendado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes sin mutaciones activadoras de EGFR.

Tratamiento de CPNM tras fallo de al menos un régimen quimioterápico anterior (erlotinib administrado en monoterapia)

La eficacia y seguridad de erlotinib en segunda/tercera línea se evaluó en un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo realizado en 731 pacientes con CPNM 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 erlotinib o placebo diario, por vía oral. Los parámetros del estudio incluyeron la supervivencia global, la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta, tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor) y seguridad. El objetivo principal fue la supervivencia.

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 un tercio presentaba un estado funcional ECOG 2 al inicio y el 9% tenía un estado funcional ECOG 3. El 93% y 92% de todos los pacientes del grupo erlotinib y del grupo placebo respectivamente habían sido tratados con una terapia anterior que contenía platino y un 36% y un 37% de todos los pacientes, respectivamente, habían sido tratado anteriormente con taxanos.

El índice de riesgo ajustado por muerte en el grupo tratado con erlotinib en relación con el grupo placebo fue 0,73 (95% CI, de 0,6 a 0,87) (p = 0,001). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 31,2% y 21,5% para los grupos tratados con erlotinib y con placebo, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 6,7 meses (95%

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

CI, de 5,5 a 7,8 meses) en el grupo tratado con erlotinib en comparación con los 4,7 meses observados en el grupo placebo (95% CI, de 4,1 a 6,3 meses).

Se ha investigado el efecto sobre la supervivencia global en distintos subgrupos de pacientes. El efecto de erlotinib sobre la supervivencia global fue similar en pacientes con un ECOG basal de 2 - 3 (HR = 0,77, 95% CI 0,6 - 1,0) o de 0 - 1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6 - 0,9), hombres (HR = 0,76, 95% CI 0,6 - 0,9) o mujeres (HR = 0,80, 95% CI 0,6 - 1,1), pacientes menores de 65 años (HR = 0,75, 95% CI 0,6 - 0,9) o mayores (HR = 0,79, 95% CI 0,6 - 1,0), pacientes con un tratamiento anterior (HR = 0,76, 95% CI 0,6 - 1,0) o con más de uno (HR = 0,75, 95% CI 0,6 - 1,0), caucasianos (HR = 0,79, 95% CI 0,6 - 1,0) o asiáticos (HR = 0,61, 95% CI 0,4 - 1,0), pacientes con adenocarcinoma (HR = 0,71, 95% CI 0,6 - 0,9) o carcinoma escamoso (HR = 0,67, 95% CI 0,5 - 0,9), pero no con otras histologías (HR = 1,04, 95% CI 0,7 - 1,5), pacientes con enfermedad en estadio IV diagnosticada (HR = 0,92, 95% CI 0,7 - 1,2) o en estadio < IV (HR = 0,65, 95% CI 0,5 - 0,8). Los pacientes que nunca habían fumado obtuvieron un beneficio mucho mayor con erlotinib (supervivencia HR = 0,42, 95% CI 0,28 - 0,64) en comparación con los fumadores o los ex - fumadores (HR = 0,87, 95% CI 0,71 - 1,05).

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

La mediana de SLP fue de 9,7 semanas en el grupo tratado con erlotinib (95% CI, 8,4 a 12,4 semanas) siendo de 8,0 semanas en el grupo placebo (95% CI, 7,9 a 8,1 semanas). El índice de respuesta objetiva medido por RECIST fue del 8,9% en el grupo con erlotinib (95% CI, 6,4 a 12,0). Los primeros 330 pacientes que fueron evaluados centralmente (índice de respuesta: 6,2%) y 401 pacientes fueron evaluados por el investigador (índice de respuesta: 11,2%).

La mediana de duración de la respuesta fue de 34,3 semanas, con un rango entre 9,7 y 57,6 semanas.

La proporción de pacientes que presentaron respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable en el grupo tratado con erlotinib y placebo fue del 44,0% y 27,5% ($p = 0,004$), respectivamente.

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

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

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En un estudio fase III doble ciego, aleatorizado se comparan dos dosis de erlotinib (300 mg vs 150 mg) en pacientes fumadores (38 paquetes año) con CPNM localmente avanzado o metastásico en segunda línea tras fallo a quimioterapia, la dosis de 300mg de erlotinib no ha demostrado mayor beneficio en la SLP con respecto a la dosis recomendada (7,00 vs 6,86 semanas, respectivamente).

Todos los objetivos de eficacia secundarios fueron consistentes con los primarios y no hubo diferencias en la SG de los pacientes tratados con erlotinib 300 mg y 150 mg diarios (HR 1.03, 95% CI 0.80 a 1.32) Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg, sin embargo, hubo un aumento numérico en la incidencia de rash, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib. En base a los datos de este estudio no se ha visto beneficio en la dosis alta de 300 mg de erlotinib comparada con la recomendada para los fumadores activos de 150 mg.

Los pacientes de este estudio no fueron seleccionados en base al estado de la mutación EGFR.

Carcinoma de páncreas – Erlotinib administrado simultáneamente con gemcitabina

La eficacia y seguridad de erlotinib en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecaable o metastásico. Se aleatorizó a los pacientes para ser tratados con erlotinib o placebo una vez al día de forma continua y gemcitabina IV [1.000 mg/m²/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 (ver el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas)]. Erlotinib o placebo se tomaron diariamente por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta lograr una toxicidad inaceptable. El objetivo primario fue la supervivencia global. Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, erlotinib 100 mg y gemcitabina o placebo y gemcitabina, excepto por una ligera mayor proporción de mujeres en la rama de erlotinib/gemcitabina en comparación con la rama tratada con placebo/gemcitabina:

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

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La sobrevida se evaluó en la población por intención de tratar (“Intend-to-treat population”) en base al seguimiento de los datos de supervivencia. Los resultados se muestran en la tabla siguiente (los datos de los grupos de pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada se derivan del análisis exploratorio de los subgrupos):

Resultado	Erlotinib (meses)	Placebo (meses)	△ (meses)	CI del △	HR	CI del HR	Valor de P
Población							
Mediana de supervivencia	6.4	6.0	0.41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Media de supervivencia global	8.8	7.6	1.16	-0,05-2,34			
Población con enfermedad metastásica							
Mediana de supervivencia	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Media de supervivencia global	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Población con enfermedad localmente avanzada							
Mediana de supervivencia	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Media de supervivencia global	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			

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

En un análisis post-hoc, los pacientes en la rama de erlotinib que desarrollaron erupción cutánea tuvieron una 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 erlotinib presentaron erupción cutánea dentro de los primeros 44 días. El tiempo mediano hasta la aparición de la erupción fue de 10 días.

Posología y modo de administración



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El tratamiento con erlotinib debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el empleo de terapias anti-cancerosas.

Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con erlotinib en primera línea o de utilizar erlotinib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico.

La dosis diaria recomendada de erlotinib es de 150 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.

Pacientes con cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de erlotinib 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 (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios Clínicos; y el prospecto de envase de gemcitabina). En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento deberá reevaluarse la continuación de la terapia con erlotinib (ver Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinamias).

Cuando sea necesaria una reducción en la dosis de erlotinib, la misma debe reducirse de a 50 mg (ver Advertencia y Precauciones). Relotib está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

El uso concomitante de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis. (ver interacciones con otros medicamentos)

Fumadores

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de erlotinib en pacientes fumadores activos con CPNM fue de 300 mg. La dosis de 300 mg no ha mostrado eficacia en segunda línea de tratamiento después de fallo a quimioterapia comparado con la dosis de 150 mg en pacientes que continúan fumando cigarrillos. (ver interacciones con otros medicamentos y Propiedades farmacocinéticas). Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg, sin embargo, hubo un aumento numérico en la incidencia de erupción cutánea, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

Insuficiencia hepática



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Erlotinib es eliminado por metabolismo hepático y excreción biliar. A pesar de que la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7-9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre erlotinib a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de erlotinib. La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática severa (AST/GOT y ALT/GPT > 5 veces límite superior normal. No se recomienda usar erlotinib en pacientes con disfunción hepática severa (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de erlotinib en pacientes menores de 18 años. No está recomendado el uso de erlotinib en pacientes pediátricos.

Contraindicaciones

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

Advertencias

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con erlotinib por CPNM, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado. En el estudio 1 en CPNM, la incidencia de EPI (0,8%) fue la misma tanto en el grupo al que se le administró placebo como en el tratado con erlotinib. En un metaanálisis de estudios clínicos controlados aleatorizados de CPNM (excluyendo los estudios de fase I y los estudios de fase II de una sola rama, debido a la falta de grupos control), la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 0,9% con erlotinib comparada con el 0,4% en los pacientes de los grupos control. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 2,5% en el grupo de erlotinib y gemcitabina versus el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina.

Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha que tuvieron reacciones semejantes a EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación,



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas aparecieron en un intervalo que fue desde unos pocos días hasta varios meses luego de comenzar el tratamiento con erlotinib. 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.

Se observó una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de estudios realizados en Japón (aproximadamente el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).

En el caso de pacientes con un comienzo agudo sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre, la terapia con erlotinib deberá interrumpirse hasta realizar una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina en combinación deberán ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, debe discontinuarse el tratamiento con erlotinib e iniciarse el tratamiento apropiado necesario (ver Posología y modo de administración).

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal

Se ha observado diarrea (incluyendo casos muy raros con resultado de muerte) en aproximadamente el 50% de los pacientes en tratamiento con erlotinib. La diarrea moderada o severa debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos puede ser necesaria una reducción de la dosis. En los estudios clínicos, las dosis fueron reducidas en fracciones de 50 mg. No se han investigado reducciones de dosis en fracciones de 25 mg. En el caso de presentarse diarrea severa o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con erlotinib debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación (ver Reacciones adversas).

En raros casos, se ha observado hipopotasemia y fallo renal (incluidos fallecimientos). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación severa debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con erlotinib deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea severa o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y la determinación de electrolitos en suero en los pacientes con riesgo de deshidratación (ver Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos; y Posología y modo de administración, Modificaciones de dosis).



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Hepatotoxicidad

Durante el uso de erlotinib, se han notificado casos severos de lesión hepática inducida por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés) incluyendo hepatitis, hepatitis aguda y fallo hepático (incluidos fallecimientos). Entre los factores de riesgo puede incluirse la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Se recomienda la realización de un examen de la función hepática de forma periódica durante el tratamiento con erlotinib. La frecuencia del seguimiento de la función hepática se debe aumentar en pacientes con deterioro hepático preexistente u obstrucción biliar. Se debe realizar una evaluación clínica inmediata y medir los análisis de la función hepática en los pacientes que informen síntomas que puedan indicar una lesión hepática. El tratamiento con erlotinib debe interrumpirse si hay cambios severos en la función hepática (ver Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos; Posología y modo de administración, Modificaciones de dosis). No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con disfunción hepática severa.

Perforación gastrointestinal

Se ha observado con poca frecuencia que los pacientes tratados con erlotinib tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal (incluyendo resultados fatales). Los pacientes que reciben agentes concomitantes antiangiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo (ver Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos). Se debe suspender permanentemente el tratamiento con erlotinib en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

Se han informado casos de alteraciones vesiculares, ampollosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron fatales (ver Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos). Si el paciente presenta vesículas, ampollas o exfoliación de carácter severo, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con erlotinib. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices locales.

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, como agudización o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo, deberán ser derivados prontamente a un oftalmólogo. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento con erlotinib deberá interrumpirse o discontinuarse. Si se diagnostica queratitis, deberán



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

considerarse en forma cuidadosa los riesgos y beneficios de continuar con erlotinib. Erlotinib 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 casos muy raros de ulceración o perforación corneal, durante la terapia con erlotinib. (ver interacción con otros medicamentos)

Fumadores:

Se deberá recomendar a los fumadores dejar de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen en fumadores en comparación con no fumadores. Es probable que el grado de reducción sea clínicamente significativo (ver interacción con otros medicamentos)

Interacciones con otros medicamentos

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

Otras formas de interacción

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

Excipientes con efecto conocido

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

Precauciones



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Evaluación del estado mutacional del EGFR

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

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

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

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, no hay asociación entre erlotinib y alteración de la habilidad mental.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fertilidad

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

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizados sólo en adultos.

Erlotinib y otros sustratos del CYP

Erlotinib es un inhibidor potente del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 *in vitro*.

Se desconoce la relevancia fisiológica de la fuerte inhibición del CYP1A1 debido a que la expresión de CYP1A1 es muy limitada en tejidos humanos.

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

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

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

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



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

En pacientes tratados con erlotinib se ha notificado interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo warfarina, que condujo a un aumento del Índice Normalizado Internacional (RIN) 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 RIN (ver Precauciones y Advertencias).

Erlotinib y estatinas

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



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Erlotinib y fumadores

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

Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

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

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuyó la exposición (ABC) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de erlotinib un 46% y 61%, respectivamente. No hubo cambio alguno del $T_{m\acute{a}x}$ o de la vida media. La administración concomitante de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H₂, disminuye la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) un 33% y 54% respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de erlotinib cuando se coadministre con tales agentes compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando erlotinib se administró de forma escalonada, 2 horas antes ó 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces al día, la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas disminuyeron sólo un 15% y 17%, respectivamente. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de erlotinib pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen, deberá evitarse la combinación de erlotinib con



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con erlotinib, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

Erlotinib y Gemcitabina

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

Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel

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

Erlotinib y Capecitabina

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

Erlotinib e inhibidores del proteosoma

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad.

La evaluación de seguridad de erlotinib se basa en datos de 1500 pacientes tratados con al menos una dosis de erlotinib 150 mg en monoterapia o en más de 300 pacientes tratados con erlotinib 100 ó 150 mg en combinación con gemcitabina



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Experiencia en ensayos clínicos

Cáncer de pulmón no microcítico (erlotinib administrado en monoterapia).

Primera línea de tratamiento de pacientes con mutaciones EGFR:

En un estudio fase III, abierto, aleatorizado, llevado a cabo en 154 pacientes, la seguridad de erlotinib en primera línea de tratamiento en CPNM con mutaciones activadoras de EGFR fue evaluada en 75 pacientes. En este estudio, las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes tratados con erlotinib fueron erupción cutánea y diarrea (80% y 57% respectivamente, de cualquier grado), la mayoría fueron Grado 1/2 y se manejaron sin necesidad de intervención. Se observaron rash y diarrea de Grado 3 en un 9% y 4% de los pacientes, respectivamente. No se observó rash y diarrea Grado 4. Tanto el rash como la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con erlotinib en el 1% de los pacientes. Se necesitaron modificaciones de la dosis (interrupciones o reducciones) por el rash y la diarrea en el 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Tratamiento de mantenimiento:

En otros dos estudios, doble-ciego, aleatorizados controlados con placebo, fase III, erlotinib se administró como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea. Estos estudios se llevaron a cabo en 1.532 pacientes con CPNM avanzado, recurrente o metastásico, tras quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino y no se identificaron nuevas señales de seguridad. Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes tratados con erlotinib fueron erupción cutánea y diarrea (ver tabla 2). No se observó erupción cutánea o diarrea grado 4 en ninguno de los estudios. La erupción cutánea y la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con erlotinib en el 1% y en <1% de los pacientes respectivamente, en el estudio clínico 1, mientras que ningún paciente abandonó el tratamiento por erupción cutánea o diarrea en el estudio clínico 2. Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por erupción cutánea y diarrea en el 8,3% y 3% de los pacientes, respectivamente, en el estudio clínico 1 y 5,6% y 2,8% de los pacientes, respectivamente, en el estudio clínico 2.

Tabla 2: Reacciones adversas más frecuentes en los estudios en tratamiento de mantenimiento

	Estudio 1		Estudio 2*	
	Erlotinib n= 433	Placebo n=445	Erlotinib n= 332	Placebo n=319
	%	%	%	%

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Erupción cutánea, todos los grados	49,2	5,8	39,4	10,0
Grado 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrea, todos los grados	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

*Análisis de seguridad de la población

Segundas y siguientes líneas de tratamiento:

En el estudio aleatorizado, doble-ciego (administrado como segunda línea de tratamiento) las reacciones más comunes en dicha población fueron erupción cutánea (75%) y diarrea (54%). La mayoría fueron de gravedad grado 1/2 y no necesitaron intervención. Se presentaron erupción cutánea de grado 3/4 y diarrea en un 9% y en un 6%, respectivamente, en pacientes tratados con erlotinib, en ambos casos, supuso el abandono del estudio en el 1% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el comienzo de erupción cutánea fue de 8 días y hasta el comienzo de diarrea fue de 12 días. Generalmente, la aparición de erupción cutánea se manifiesta en forma de una erupción eritematosa y papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se debe advertir que los pacientes expuestos al sol usen ropa para protegerse y/o protección solar (por ejemplo, que contenga minerales). En el estudio clínico, las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia ($\geq 3\%$) en los pacientes tratados con erlotinib que en el grupo placebo, y que ocurren en al menos el 10% de los pacientes del grupo tratado con erlotinib, están resumidos en la Tabla 3 en función de los grados según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI-CTC). Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos indeseables por frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas (RA) muy frecuentes observadas en el estudio como segunda línea de tratamiento

Grado de NCI CTC	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA*	%	%	%	%	%	%

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Total, de pacientes con cualquier RA	99	40	22	96	36	22
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fatiga	52	14	4	45	16	4
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	24	4	0	15	2	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea**	54	6	<1	18	<1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Sequedad de la piel	12	0	0	4	0	0
Erupción cutánea***	75	8	<1	17	0	0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis sicca	12	0	0	3	0	0

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

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

*** Rash incluida dermatitis acneiforme.

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Cáncer de páncreas (administrado en combinación con gemcitabina).

Las reacciones adversas más comunes que se observaron en el estudio pivotal en pacientes con cáncer de páncreas que recibieron la dosis de 100 mg de erlotinib más gemcitabina fueron fatiga, erupción cutánea y diarrea. En el grupo de tratamiento con erlotinib más gemcitabina, se informó erupción cutánea y diarrea grado 3/4, en el 5% de pacientes tratados con erlotinib más gemcitabina. La mediana del tiempo hasta el inicio de 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 erlotinib más gemcitabina. Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en el grupo de pacientes tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina versus el grupo tratado con placebo y gemcitabina y, en al menos el 10% de los pacientes tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina, se resumen en la Tabla 4 siguiendo los criterios de clasificación por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI - CTC). Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos indeseables por frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4 Reacciones adversas (RA) muy frecuentes observadas en el estudio (grupo cohorte tratado con 100 mg)

Grado de NCI CTC	Erlotinib + gemcitabina N=259			Placebo N=256		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA*	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Pérdida de Peso	39	2	0	29	<1	0
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						
Depresión	19	2	0	14	<1	0
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Tos	16	0	0	11	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea**	48	5	<1	36	2	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción cutánea***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Fiebre	36	3	0	30	4	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

* Las infecciones severas, con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis.

** Puede producir deshidratación, hipotasemia y fallo renal.

*** Erupción cutánea incluida dermatitis acneiforme.

Otras observaciones.

La incidencia de reacciones adversas de los estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización notificadas con erlotinib, solo o en combinación con quimioterapia, están resumidas en la Tabla 5. Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: Resumen de Reacciones Adversas

Infecciones e Infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	infección*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	

RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

<i>Muy frecuentes</i>	anorexia, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy frecuentes</i>	depresión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	neuropatía. cefalea
Trastornos oculares	
<i>Muy frecuentes</i>	queratoconjuntivitis seca
<i>Frecuentes</i>	queratitis, conjuntivitis
<i>Poco frecuentes</i>	cambios en las pestañas*
<i>Muy raras</i>	perforaciones de la córnea, ulceraciones de la córnea, uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy frecuentes</i>	disnea, tos
<i>Frecuentes</i>	epistaxis
<i>Poco frecuentes</i>	enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	diarrea*, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
<i>Frecuentes</i>	hemorragia gastrointestinal*
<i>Poco frecuentes</i>	perforación gastrointestinal*
<i>Raras</i>	neumatosis intestinal
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy frecuentes</i>	anomalías en los análisis de la función hepática*
<i>Raras</i>	fallo hepático*, hepatitis
Frecuencia no conocida (<i>no puede estimarse a partir de los datos disponibles</i>)	hepatitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes</i>	Erupción cutánea*, prurito
<i>Frecuentes</i>	alopecia, sequedad de piel, paroniquia, foliculitis, acné/dermatitis acneiforme, fisuras cutáneas
<i>Poco frecuentes</i>	hirsutismo, cambios en las cejas, uñas quebradizas y sueltas, reacciones leves en la piel como hiperpigmentación
<i>Raras</i>	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
<i>Muy Raras</i>	síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica*



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuentes</i>	insuficiencia renal
<i>Poco frecuentes</i>	nefritis, proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes</i>	fatiga, fiebre, rigidez

**Para información adicional consulte "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Erupción cutánea: Incluye dermatitis acneiforme. En general, la erupción cutánea se manifiesta como una erupción eritematosa y papulopustulosa leve o moderada, que puede ocurrir o empeorar en las áreas expuestas al sol. Se debe advertir que los pacientes expuestos al sol usen ropa para protegerse y/o protección solar (por ejemplo, que contenga minerales).

Diarrea: La diarrea puede provocar deshidratación, hipopotasemia y fallo renal. Se incluye fallecimientos (ver Advertencias y Precauciones).

Infección: Pueden ser infecciones severas con o sin neutropenia, que incluyen neumonía, sepsis y celulitis.

Cambios en las pestañas: Los cambios consisten en crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento excesivo y engrosamiento de las pestañas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI): La EPI incluye fallecimientos en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento del CPNM u otros tumores sólidos avanzados (ver Advertencias y Precauciones). Se ha observado una mayor incidencia en pacientes en Japón (ver Advertencias y Precauciones)

Sangrado gastrointestinal (GI): El sangrado GI incluye fallecimientos (ver Advertencias y Precauciones). En estudios clínicos algunos casos se han asociado a la administración concomitante de warfarina y otros a la administración concomitante de AINEs (ver Interacciones). Las perforaciones gastrointestinales también incluyen fallecimientos (ver Advertencias y Precauciones).

Alteraciones en los análisis de función hepática: Las anomalías son aumento de alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina. Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas.



RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Fallo hepático: Se incluyen fallecimientos. Los factores de riesgo pueden incluir enfermedad hepática preexistente o medicación hepatotóxica concomitante (ver Advertencias y Precauciones)

Síndrome Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica: Se incluyen fallecimientos (ver Advertencias y Precauciones).

Sobredosificación

Sujetos sanos han tolerado dosis orales únicas de erlotinib de hasta 1.000 mg y pacientes con cáncer han tolerado dosis semanales de hasta 1.600 mg. Las dosis de 200 mg de erlotinib repetidas dos veces al día en sujetos sanos no se toleraron bien luego de unos pocos días de tratamiento. En base a los datos derivados de estos estudios, una incidencia inaceptable de reacciones adversas severas como diarrea, erupción cutánea, y elevación de las transaminasas hepáticas pueden ocurrir con una dosis superior a la recomendada (ver Posología y formas de administración).

En caso de sobredosificación, debe retirarse erlotinib 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 Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”**. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
- **Hospital A. Posadas**: Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
- **Hospital de Agudos “J. A. Fernández”**. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
- **Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”**. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

Presentación

RELOTIB 25, 100 y 150 mg se presentan en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No: 57094



RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina A. Gosis – Farmacéutico.

Fecha última revisión: Noviembre 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-138312766 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.08 15:41:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.08 15:41:12 -03:00



RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**RELOTIB
ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg
Comprimidos Recubiertos**

Lea detenidamente esta información antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si experimenta efectos adversos o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información para el paciente.

1. ¿Qué es *RELOTIB* y para qué se utiliza?

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

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

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

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar *RELOTIB*?

No tome *RELOTIB*

Si es alérgico a erlotinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Advertencias y precauciones

Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en su sangre o influir en su efecto (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina, Hipérico (Hierba de San Juan) o inhibidores de proteasoma), consulte a su médico. En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de Relotib y, por tanto, su médico necesitaría ajustar su tratamiento. Su médico debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando Relotib.

Si toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombosis o coágulos, por ej. warfarina) ya que Relotib puede hacerle más propenso a sufrir hemorragias. Consulte a su médico, él necesitará hacerle algunos análisis de sangre de forma regular.

Si está tomando estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), puesto que Relotib puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiólisis) provocando daño en el riñón, consulte a su médico.

Si usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas en el ojo como ojos muy secos, inflamación de la parte frontal del ojo (cornea) o úlceras que comprenden la parte frontal del ojo, informe a su médico.

Ver también a continuación "Uso de Relotib con otros medicamentos"

Debe consultar a su médico:

Si tiene de pronto dificultad para respirar asociada con tos o fiebre ya que, si es así, su médico puede que tenga que darle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con Relotib.

Si tiene diarrea ya que su médico puede que tenga que darle un antidiarreico (por ejemplo, loperamida).

De forma inmediata en caso de que tenga diarrea persistente o grave, náuseas, pérdida de apetito o vómitos ya que su médico puede que tenga que interrumpir la administración de Relotib y tener que tratarlo a usted en el hospital.



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Si alguna vez ha tenido problemas en el hígado. Relotib puede causar problemas hepáticos severos y algunos casos han sido mortales. Su médico puede realizarle análisis de sangre mientras esté tomando este medicamento para controlar si su hígado funciona correctamente.

Si tiene dolor agudo en el abdomen, ampollas o descamación grave de la piel. Su médico puede tener que interrumpir o poner fin a su tratamiento.

Si presenta empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, mayor lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, por favor consulte a su médico inmediatamente ya que puede necesitar tratamiento urgente (ver más abajo Posibles Efectos Adversos)

Si también está tomando una estatina y sufre dolor muscular inexplicable, dolor con la palpación, debilidad o calambres. Su médico puede tener que interrumpir o suspender su tratamiento.

Ver también "Posibles efectos adversos"

Enfermedad del hígado o riñón

No se sabe si Relotib tiene un efecto diferente en caso de que su hígado o sus riñones no funcionen normalmente. No se recomienda el tratamiento con este medicamento si tiene una enfermedad hepática grave o una enfermedad renal grave.

Trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert

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

Fumadores

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Relotib

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

Toma de Relotib con los alimentos y bebidas

No tome Relotib con alimentos. Ver también "Cómo tomar Relotib".



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Embarazo y lactancia

Evite quedarse embarazada mientras tome Relotib. Si puede quedarse embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante, al menos, las 2 semanas siguientes a la toma del último comprimido de Relotib.

Si se queda embarazada mientras toma Relotib, informe a su médico inmediatamente ya que él decidirá la conveniencia o no de que continúe con el tratamiento.

No debe dar el pecho a su bebé si está tomando Relotib, al menos, las 2 semanas siguientes a la toma del último comprimido de Relotib.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Relotib contiene sodio

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

Hipersensibilidad

RELOTIB contiene un azúcar llamado lactosa monohidrato.

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

3. Cómo tomar RELOTIB

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

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

La dosis recomendada es un comprimido de Relotib 150 mg cada día si padece cáncer de pulmón no microcítico.



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Su médico puede ajustar su dosis en intervalos de 50 mg. Por esta razón, Relotib está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg para ajustar los diferentes regímenes de dosis.

Si toma más *Relotib* del que debe

Comuníquese inmediatamente con su médico. Puede que tenga un aumento de los efectos adversos y su médico tenga que interrumpir su tratamiento.

Si olvidó tomar *Relotib*

Si olvida tomar una o más dosis de *Relotib*, contacte tan pronto como pueda a su médico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con *Relotib*

Es importante tomar *Relotib* todos los días y durante todo el tiempo que su médico se lo recete. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si tiene alguno de los efectos adversos mencionados, consulte a su médico tan pronto como sea posible. En algunos casos, su médico puede que tenga que reducirle la dosis o interrumpir el tratamiento con **RELOTIB**.

- Diarreas y vómitos (muy frecuentes: puede afectar a más de 1 de cada diez personas). La diarrea grave y persistente puede hacer que se disminuya el potasio en sangre y que se disminuya la función de su riñón, especialmente si usted está siendo tratado con otros tratamientos quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se le agrave la diarrea o que ésta sea persistente, consulte a su médico inmediatamente ya que su médico puede necesitar que se le administre un tratamiento en el hospital.
- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis (muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada diez personas) y queratitis (frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Forma de irritación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial (poco frecuente en pacientes europeos; frecuente en pacientes de origen japonés: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas en Europa y hasta a 1 de cada 10 personas en Japón). Esta enfermedad puede también estar relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si de pronto tiene síntomas como dificultad para respirar asociada con tos o fiebre, consulte inmediatamente a su médico ya que podría sufrir esta enfermedad. Su médico podría decidir interrumpir permanentemente su tratamiento con **RELOTIB**.
- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas). Si tiene dolor abdominal intenso consulte a su médico. Informe también a su médico si previamente ha tenido una úlcera péptica o enfermedad diverticular, ya que esto puede aumentar el riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales.
- En raras ocasiones se observó una inflamación del hígado (hepatitis) (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas). Los síntomas pueden incluir una sensación general de malestar, con o sin posible ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos), orina oscura, náuseas, vómitos y dolor abdominal. En raros casos se observó fallo hepático. Esto puede ser potencialmente mortal. Si sus análisis de sangre indican cambios graves en su función hepática, su médico puede necesitar interrumpir su tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

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



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

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

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Inflamación de los riñones (nefritis).
- Exceso de proteína en orina (proteinuria).
- Cambio en las pestañas.
- Excesiva presencia de pelo corporal y facial con un patrón de distribución masculino.
- Cambios en las cejas.
- Uñas quebradizas y sueltas.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

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

Efectos adversos muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.



RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5. Sobredosificación de **RELOTIB**

Síntomas

En base a los datos de estudios realizados, por encima de la dosis recomendada podrían darse reacciones adversas tales como diarrea, erupción cutánea y un posible aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas.

Tratamiento

En caso de sobredosificación, debe retirarse Relotib 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 Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
- Hospital A. Posadas: Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
- Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
- Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

6. Condiciones de Conservación y almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

7. Información adicional de **RELOTIB**

Composición

RELOTIB[®] 25 mg contiene:

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de Erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: Lactosa Monohidrato 27,18 mg, Celulosa Microcristalina 35,00 mg, Almidón Glicolato de Sodio 8,00 mg, Laurilsulfato de Sodio 1,00 mg, Estearato de Magnesio 1,50 mg, Opadry II 85F28751 White 3,00 mg.

RELOTIB[®] 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: Lactosa Monohidrato 69,23 mg, Celulosa



RELOTIB

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Microcristalina 147,31 mg, Almidón Glicolato de Sodio 24,00 mg, Laurilsulfato de Sodio 3,00 mg, Estearato de Magnesio 7,20 mg, Opadry II 85F28751 White 10,80 mg.

RELOTIB® 150 mg

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de Erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: Lactosa Monohidrato 103,85 mg, Celulosa Microcristalina 220,96 mg, Almidón Glicolato de Sodio 36,00 mg, Laurilsulfato de Sodio 4,50 mg, Estearato de Magnesio 10,80 mg, Opadry II 85F28751 White 16,20 mg.

Presentación

RELOTIB® 25, 100 y 150 mg se presentan en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO
PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No: 57.094**

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Fecha última revisión: Noviembre 2023

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 21.11.2023 12:12:10

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 21.11.2023 12:17:45



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-138312766 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.08 15:41:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.08 15:41:25 -03:00