DISPOSICIÓN Nº 1857

BUENOS AIRES, 25 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000934-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERLOTINIB (COMO CLORHIDRATO) 25 mg – 100 mg – 150 mg, aprobada por Certificado Nº 52.609.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 365 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERLOTINIB (COMO CLORHIDRATO) 25 mg – 100 mg – 150 mg, aprobada por Certificado Nº 52.609 y Disposición Nº 6486/05, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 69 a 155, para los prospectos y de fojas 165 a 188, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6486/05 los prospectos autorizados por las fojas 69 a 97 y la información para el paciente autorizada por las fojas 165 a 172, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 1857

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.609 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000934-14-7

DISPOSICIÓN Nº

js 1857.

Dr. OTTO A ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1857 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.609 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6486/05.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 0466/13.-	Prospectos de fs. 69 a 155, corresponde desglosar de fs. 69 a 97. Información para el paciente de fs. 165 a 188, corresponde desglosar de fs. 165 a 172.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.609 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 25 MAR 2014 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000934-14-7

DISPOSICIÓN Nº 1857

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

1857

A.N.M.A.T. FOLIO 69 MESA DE ENTRADAS

Tarceva®
Erlotinib
Roche

Comprimidos recubiertos

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 27,43 mg, celulosa microcristalina 35 mg, glicolato sódico de almidón 8 mg, laurilsulfato de sodio 1 mg, estearato de magnesio 1,25 mg, hidroxipropilcelulosa 0,90 mg, dióxido de titanio 0,60 mg, polietilenglicol 0,30 mg e hidroxipropilmetilcelulosa 1,20 mg.

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

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico.

Indicaciones

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

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

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO ...40... MESA DE ENTRADAS

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

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

Cáncer de páncreas

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01X E03.
Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico inhibidor de la proteinquinasa de tirosina.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. Este se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosinquinasa 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 activadoras del EGFR se atribuye a la estrecha unión de erlotinib al bolsillo de ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señalización se detiene la proliferación celular, y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se observa regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 25.070 815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO ... 71 MESA DE ENTRADAS

Eficacia clínica

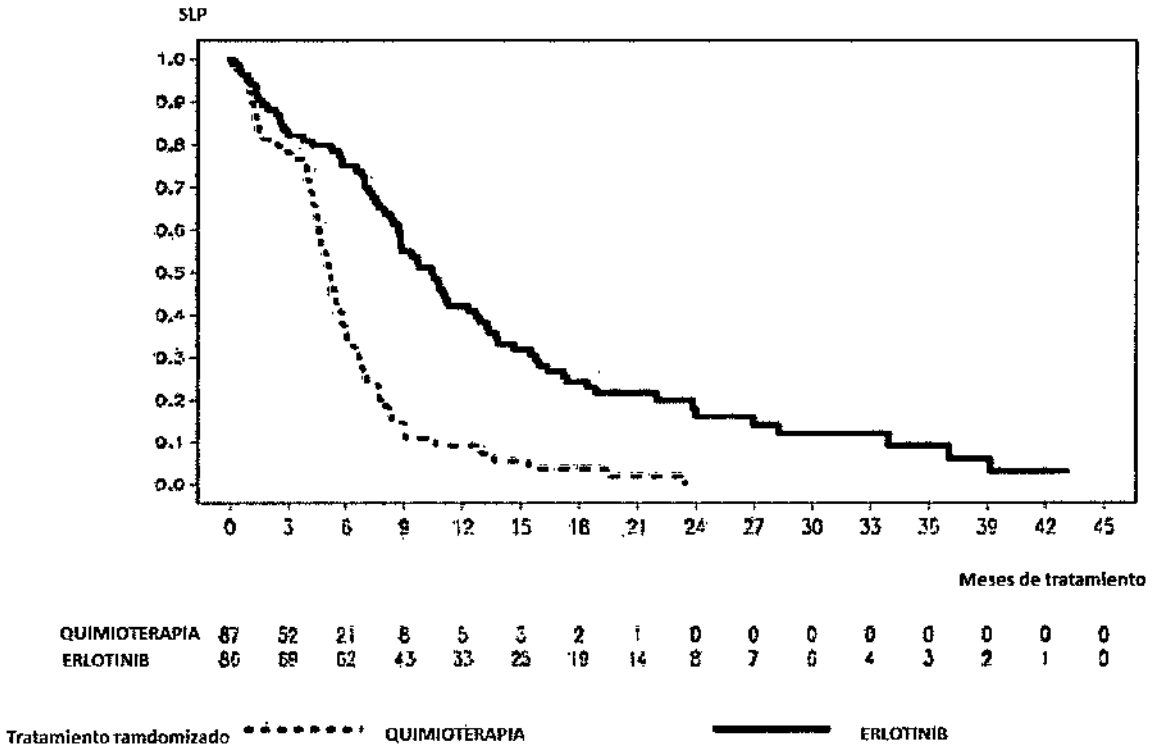
Terapia de primera línea en CPCNP para pacientes con mutaciones activadoras del EGFR (Tarceva administrado como monoterapia)

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

El objetivo primario del Investigador fue la sobrevida libre de progresión.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier datos de sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador en el ensayo ML20650 (EUTARC) (corte abril del 2012).



SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I : 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO ..... MESA DE ENTRADAS

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

		Tarceva	Quimioterapia	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor p
Análisis intermedio pre-planificado (n = 153) Fecha de corte: Agosto 2010		n = 77	n = 76		
	Objetivo primario: Sobrevida libre de progresión (mediana 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 = 0,0003
	Tasa de respuesta objetiva (RC/RP)	54,5%	10,5%		p < 0,0001
	Sobrevida global (meses) (35% de eventos)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Análisis exploratorio (n = 173) Fecha de corte: Enero 2011		n = 86	n = 87		
	Sobrevida libre de progresión (mediana en meses)				
	Evaluación del Investigador	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
	Tasa de respuesta objetiva (RC/RP)	58,1%	14,9%		p < 0,0001
	Sobrevida global (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		
	Sobrevida libre de progresión (mediana en meses)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
	Sobrevida global*** (meses) (62% de eventos)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial.
* Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte.
** La tasa global de concordancia entre el Investigador y la evaluación del Comité de Revisión Independiente fue del 70%.
*** Se observó un elevado número de cruces en el tratamiento. El 82% de los pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron en segunda línea un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (menos 2, todos recibieron Tarceva).

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO ...73... MESA DE ENTRADAS

Datos adicionales publicados
En un análisis prospectivo de pacientes con CPCNP avanzado que portaban tumores con mutaciones activadoras del EGFR en el dominio TK, la mediana de la sobrevida libre de progresión de los 113 pacientes tratados con Tarceva en primera línea fue de 14 meses (IC 95%: 9,7 a 18,3 meses) y la sobrevida global mediana de 28,0 meses (IC 95%: 22,7 a 33 meses).

Un análisis conjunto de los datos publicados de pacientes con CPCNP mostró que los pacientes con tumores con mutaciones activadoras del EGFR, y que recibieron Tarceva como terapia de primera línea predominantemente (n = 70, 12,5 meses, IC 95%: 10,6 a 16,0), presentaron una mediana de sobrevida libre de progresión más prolongada comparada con aquellos tratados con quimioterapia (n = 359, 6,0 meses, IC 95%: 5,4 a 6,7).

Terapia de mantenimiento en CPCNP después de quimioterapia de primera línea (Tarceva administrado cómo monoterapia)

Se demostró la eficacia y seguridad de Tarceva como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estudio (BO18192, SATURN) aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, que se llevó a cabo en 26 países, en 889 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó después de la quimioterapia de primera línea a base de platino.

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

Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. No se incluyeron en el estudio pacientes con ECOG PS>1, con comorbilidad hepática o renal significativa.

Resultados en Población por Intención de Tratar (ITT)
El análisis primario de la sobrevida libre de progresión (SLP) en todos los pacientes (n=889), mostró un índice de riesgo (HR) de 0,71 (IC 95%, 0,62 a 0,82; p <0,0001) en favor del grupo de Tarceva con relación al grupo placebo. La mediana de la SLP fue de 22,4 semanas con Tarceva en comparación con 16,0 semanas en el grupo placebo.

Los resultados de la sobrevida libre de progresión fueron confirmados por una revisión independiente. Los datos de calidad de vida no sugirieron un impacto negativo con erlotinib en comparación con placebo.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 344 MESA DE ENTRADAS

Se observó un índice de riesgo de 0,69 (IC 95%, 0,58 a 0,82; p < 0,0001) de la SLP en la población de pacientes con un tumor EGFR positivo por ensayo inmunohistoquímico (objetivo co-primario) (n=621). La media de la SLP fue 22,8 semanas en el grupo de Tarceva (rango de 0,1 a 78,9 semanas) comparado con 16,2 semanas en el grupo de placebo (rango de 0,1 a 88,1 semanas). El porcentaje de SLP a los 6 meses fue 27% y 16%, para Tarceva y placebo, respectivamente.

Con respecto al objetivo secundario de sobrevida global, el índice de riesgo fue 0,81 (IC 95%, 0,70 a 0,95; p=0,0088). La mediana de sobrevida global fue 12,0 meses en el grupo de Tarceva frente a 11,0 meses en el grupo de placebo.

Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR presentaron mayor beneficio (n= 49, sobrevida libre de progresión HR=0,10, IC 95%, 0,04 a 0,25; p <0,0001). En pacientes con tumores EGFR salvaje (n=388), el HR de la sobrevida libre de progresión fue 0,78 (IC 95%, 0,63 a 0,96; p=0,0185) y el HR de la sobrevida global fue 0,77 (IC 95%, 0,61 a 0,97; p=0,0243).

Pacientes con enfermedad estable después de quimioterapia

Los pacientes con enfermedad estable (EE) (n=487) tuvieron un índice de riesgo de la SLP de 0,68 (IC 95%, 0,56 a 0,83; p <0,0001), (mediana de 12,1 semanas en el grupo de Tarceva y 11,3 semanas en el grupo de placebo) y el índice de riesgo de la sobrevida global fue de 0,72 (IC 95%, 0,59 a 0,89; p=0,0019; mediana de 11,9 meses en el grupo de Tarceva y de 9,6 meses en el grupo de placebo).

El efecto sobre la sobrevida global fue investigado en diferentes subgrupos de pacientes con enfermedad estable, tratados con Tarceva. Esto, no evidenció diferencias cualitativas significativas entre los pacientes con carcinoma de células escamosas (HR= 0,67, IC 95%: 0,48-0,92) y carcinoma de células no escamosas (HR= 0,76, IC 95%: 0,59-1,00) y entre los pacientes con mutaciones activadoras del EGFR (HR= 0,48, IC 95%: 0,14-1,62) y los que no las presentaban (HR= 0,65, IC 95%: 0,48-0,87).

Tratamiento de CPCNP luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia (Tarceva administrado como monoterapia)

La eficacia y seguridad de Tarceva en segunda/tercera línea han sido demostradas en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (BR.21), que se llevó a cabo en 17 países, en 731 pacientes con CPCNP, localmente avanzado o metastásico después del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para ser tratados con Tarceva 150 mg o placebo por vía oral una vez por día. Los objetivos del ensayo incluyeron sobrevida global, sobrevida libre de progresión, índice de respuesta, duración de la respuesta, tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor) y seguridad. El objetivo principal fue la sobrevida.

Las características demográficas estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. Aproximadamente dos tercios de los pacientes eran de sexo masculino, un tercio presentaba un estado de desempeño (PS) basal de 2, y un 9 % tenía un PS basal de 3. El 93% y el 92% de todos los pacientes de los grupos Tarceva y placebo respectivamente, habían sido tratados con una terapia anterior que contenía platino, y un 36% y 37 % de todos los pacientes, respectivamente, habían recibido previamente taxanos.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 75 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

La tasa de respuestas objetivas medida por RECIST fue del 8,9% en el grupo con Tarceva (IC 95%: 6,4 a 12,0). Los primeros 330 pacientes fueron evaluados centralmente (TRO= 6,2%) y 401 pacientes fueron evaluados por el Investigador (TRO= 11,2%).

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

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

En el grupo de tratamiento con Tarceva se obtuvieron mejoras en los síntomas, ya que se prolongó en forma significativa el tiempo hasta el deterioro de manifestaciones tales como tos, disnea y dolor versus placebo.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 76 MESA DE ENTRADAS

Carcinoma de páncreas (Tarceva administrado simultáneamente con gemcitabina)

La eficacia y la seguridad de Tarceva en combinación con gemcitabina, como tratamiento de primera línea, se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en 569 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 para recibir diariamente 100 mg o 150 mg de Tarceva o placebo en un esquema posológico continuo más gemcitabina i.v. [1.000 mg/m^2/día, Ciclo 1 – Días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; Ciclo 2 y ciclos subsiguientes – Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas *(véase el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas)*]. Tanto Tarceva como placebo fueron administrados por vía oral una vez por día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los criterios de valoración del ensayo incluyeron sobrevida global, tasa de respuesta y sobrevida libre de progresión. La duración de la respuesta también fue examinada. El objetivo primario fue la sobrevida global.

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

Tabla 2.

Situación a nivel basal	**Tarceva**	**Placebo**
Mujeres	51%	44%
Estado de desempeño ECOG (PS) = 0 a nivel basal	31%	32%
Estado de desempeño ECOG (PS) = 1 a nivel basal	51	51%
Estado de desempeño ECOG (PS) = 2 a nivel basal	17%	17%
Enfermedad metastásica a nivel basal	77%	76%

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 77 MESA DE ENTRADAS

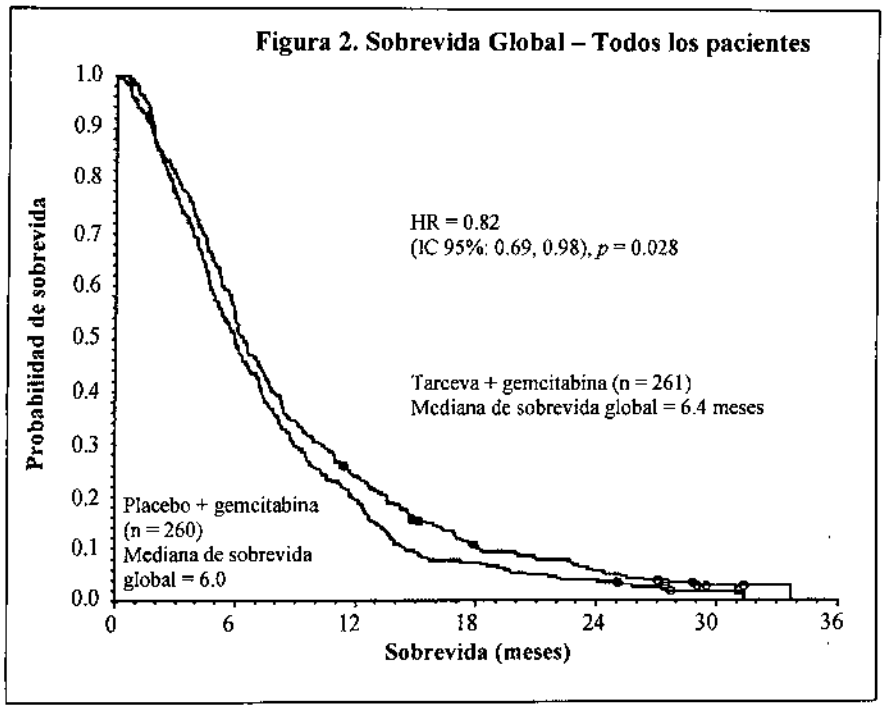
Tabla 3.

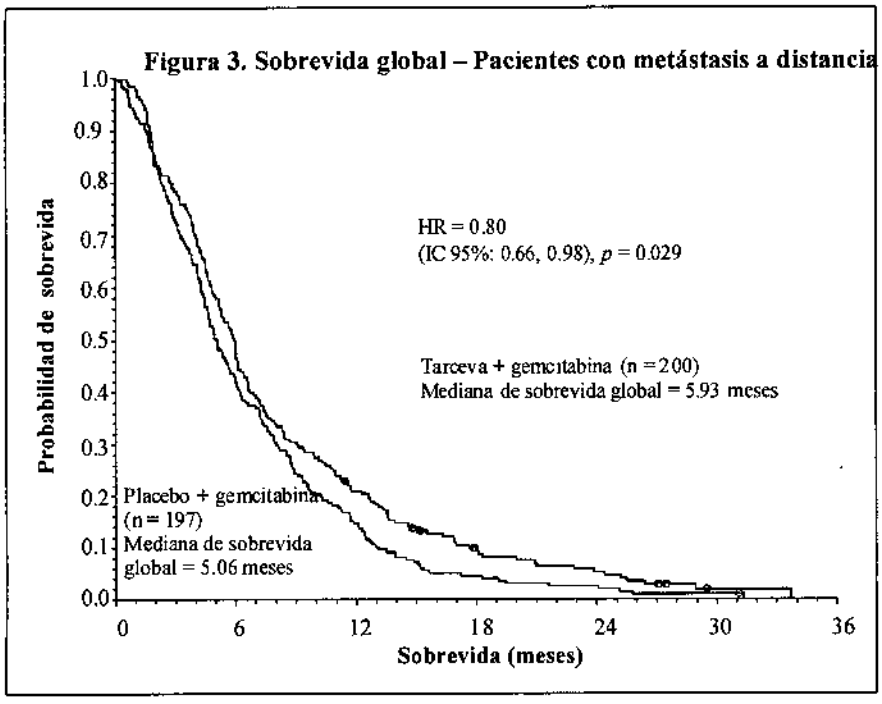
Resultados	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	IC del Δ	HR	IC del HR	Valor de *p*
Población global							
Mediana de sobrevida global	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Media de sobrevida global	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Población con enfermedad metastásica							
Mediana de sobrevida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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 78 MESA DE ENTRADAS





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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

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

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

Exposición

Después de una dosis oral de 150 mg de Tarceva, en estado estable, la mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de aproximadamente 4,0 horas, con concentraciones plasmáticas máximas medianas alcanzadas de 1.995 ng/ml. Con anterioridad a la próxima dosis a las 24 horas, las concentraciones plasmáticas mínimas medianas son 1,238 ng/ml. La mediana del ABC alcanzada durante el intervalo de dosis en estado estable es 41.300 µg•hr/ml.

Absorción

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

Distribución

Erlotinib tiene un volumen aparente medio de distribución de 232 litros y se distribuye dentro del tejido tumoral en seres humanos. En un ensayo con 4 pacientes (3 con cáncer de pulmón de células no pequeñas [CPCNP] y 1 con cáncer de laringe) que fueron tratados con dosis orales diarias de 150 mg de Tarceva, se determinó los niveles de erlotinib en muestras de tumores obtenidas 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).

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 80 MESA DE ENTRADAS

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25 070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 81 MESA DE ENTRADAS

En un estudio pivotal Fase III en fumadores activos con CPCNP, se alcanzó una concentración plasmática en estado estable de 0,65 µg/ml (n=16), que fue aproximadamente 2 veces menor en aquéllos que habían dejado de fumar o en pacientes que nunca habían fumado 1,28 µg/ml (n=108). Este efecto se produjo con un aumento del 24% en el clearance plasmático aparente de erlotinib. En un estudio Fase I de escalada de dosis en pacientes que fueron fumadores activos con CPCNP, el análisis de la farmacocinética indicó un incremento proporcional de la exposición a erlotinib en el estado estable, cuando la dosis de Tarceva se aumentó de 150 mg a la dosis máxima tolerada de 300 mg. En este estudio, la concentración plasmática en estado estable para una dosis de 300 mg en fumadores activos fue de 1,22 µg/ml (n=17).

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

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

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

Pacientes pediátricos
No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Tarceva en esta población.

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

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

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 82 MESA DE ENTRADAS

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones debidas a dosis crónicas observados en estudios, o por lo menos en una especie animal, 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 los glóbulos rojos disminuyeron y aumentaron los glóbulos blancos, principalmente los neutrófilos. Se registraron aumentos en ALT, AST y bilirrubina relacionados con el tratamiento. Estos hallazgos se observaron para exposiciones muy por debajo de las clínicamente relevantes.

Basado en el mecanismo de acción, erlotinib puede ser potencialmente teratógeno. Los datos obtenidos en las pruebas de toxicología reproductiva en ratas y conejos a dosis cercanas a la máxima tolerada y/o dosis maternas 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 sobrevida en ratas), pero no resultó teratogénico y no dañó la fertilidad. Estos hallazgos fueron observados a exposiciones clínicamente relevantes.

Erlotinib resultó negativo en estudios convencionales de genotoxicidad. Los estudios de carcinogenicidad de erlotinib llevados a cabo durante dos años en ratas y ratones fueron negativos, inclusive hasta exposiciones que exceden la dosis terapéutica en seres humanos (hasta 2 veces y 10 veces mayores, respectivamente, basado en la $C_{máx}$ y/o ABC).

Se observó una reacción fototóxica media en la piel de las ratas después de irradiación UV.

Posología y formas de administración

El tratamiento con Tarceva sólo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

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

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

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

Pacientes con Cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de Tarceva es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos, en combinación con gemcitabina *(véase el prospecto de envase de gemcitabina para la indicación en cáncer de páncreas)*.

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070 815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

1857
A.N.M.A.T. FOLIO 83 MESA DE ENTRADAS

Modificaciones de dosis

Cuando sea necesaria una disminución en la dosis de Tarceva, la misma debe reducirse en fracciones de 50 mg *(véase Precauciones y advertencias).*

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de erlotinib en pacientes menores de 18 años. No está recomendado su uso en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes fumadores

Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de Tarceva en fumadores activos con CPCNP fue de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos *(véanse Interacciones; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).* Por lo tanto, se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar, ya que en éstos las concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen con respecto a las que presentan los no fumadores.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

1857 A.N.M.A.T. FOLIO 84 MESA DE ENTRADAS

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Cuando se evalúa el estado mutacional del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología validada y sólida para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Pacientes fumadores

Se deberá recomendar a los fumadores dejar de fumar, ya que en éstos las concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen en comparación con los no fumadores. Es probable que el grado de disminución sea clínicamente significativo *(véase Interacciones).*

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con Tarceva para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados. En el ensayo pivotal BR.21 en CPCNP, la incidencia de EPI (0,8%) fue la misma, tanto en el grupo al que se le administró placebo, como en el tratado con Tarceva. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 2,5% en el grupo de Tarceva y gemcitabina versus el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina. La incidencia global en los pacientes tratados con Tarceva de todos los ensayos (incluidos los no controlados y los realizados con quimioterapia concurrente) es aproximadamente del 0,6% comparada con el 0,2% en los que recibieron placebo. Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha de que tuvieran reacciones semejantes a EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis causada por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días después de iniciar la terapia con Tarceva hasta varios meses desde el inicio de ésta. Concurrieron frecuentemente factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico, como pueden ser: quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimatosa pulmonar preexistente, afección pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal

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

Hepatitis, insuficiencia hepática

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

Perforación gastrointestinal

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

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

Se han notificado casos de alteraciones vesiculares, formación de ampollas y exfoliación de la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales *(véase Reacciones adversas)*. El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse si aparecen en el paciente vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I : 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, la terapia con Tarceva debe ser interrumpida o suspendida. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento. Tarceva debe 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 la queratitis y ulceración. Durante el uso de Tarceva se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea *(véase Reacciones adversas).*

Interacciones con otros medicamentos

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

Otras formas de interacción

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto gastrointestinal superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H_2 y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de Tarceva cuando se coadministre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de erlotinib con antagonistas H_2 y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración simultánea de estas combinaciones *(véase Interacciones)*. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Tarceva, deberían tomarse por lo menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Tarceva.

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARCANDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1857
A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el 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 mortalidad embrio/fetal *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad)*. El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con Tarceva. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de la última dosis de Tarceva. Sólo se continuará la terapia en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche materna. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia mientras sean tratadas con Tarceva, debido al daño potencial que se pueda causar al lactante.

Fertilidad

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

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Erlotinib y otros sustratos del CYP

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

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 $C_{máx}$. Del mismo modo, la exposición al metabolito activo se incrementó alrededor de un 60% y un 48% para ABC y $C_{máx}$, respectivamente. No se ha determinado la relevancia clínica de esta observación. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacina o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con erlotinib, su dosis puede reducirse.

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

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

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

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de erlotinib y aumentan la concentración plasmática de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib con ketoconazol (200 mg vía oral dos veces por 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 $C_{máx}$). Debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ejemplo, antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

Erlotinib y estatinas

La combinación de Tarceva y una estatina puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiólisis, la cual fue observada raramente.

Erlotinib y fumadores

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción significativa en el ABC_{inf}, $C_{máx}$ y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8, 1,5 y 9 veces, respectivamente, después de la administración de Tarceva en fumadores en comparación con no fumadores *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas)*. Por lo tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible antes de iniciar el tratamiento con Tarceva, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de erlotinib será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado en forma determinante, pero es probable que sea clínicamente significativo.

Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

Erlotinib es sustrato de la glicoproteína P (transportador de sustancias activas). La administración concomitante de inhibidores de la glicoproteína P, como por ejemplo, ciclosporina y verapamilo, puede producir una alteración en la distribución y/o eliminación de erlotinib. No se han establecido las consecuencias de esta interacción, como por ejemplo, para la toxicidad a nivel del sistema nervioso central. 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 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, disminuyó la exposición [ABC] y la concentración máxima ($C_{máx}$) de erlotinib un 46% y 61%, respectivamente. No hubo cambio alguno de $T_{máx}$ o de la vida media. La administración concomitante de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H_2, disminuye la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas [$C_{máx}$] un 33% y 54%, respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de Tarceva compense esta pérdida de exposición cuando se coadministre con tales agentes.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

Sin embargo, cuando Tarceva se administró de forma escalonada, 2 horas antes ó 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces por día, la exposición de erlotinib [ABC] y las concentraciones máximas [$C_{máx}$] disminuyeron sólo un 15% y 17%, respectivamente. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de erlotinib, pero ésta puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Tarceva, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Tarceva. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse en forma escalonada, es decir, se debe tomar Tarceva por lo menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

Erlotinib y gemcitabina

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

Erlotinib y carboplatino/paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En un ensayo clínico se observó que el uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel incrementó el ABC_{0-48} 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 se verificaron efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib.

Erlotinib y capecitabina

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

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Cáncer de pulmón de células no pequeñas *(Tarceva administrado como monoterapia)*

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

SANTIAGO ORAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

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. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol se cubran con ropa adecuada y/o utilicen protección solar (por ejemplo, protectores solares que contengan minerales).

En el ensayo pivotal BR.21, las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia (≥ 3%) en los pacientes tratados con Tarceva que en el grupo placebo, y que ocurren en por lo menos el 10% de los del grupo tratado con Tarceva, están resumidos en la Tabla 4, en función de los grados según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI-CTCAE).

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos adversos por frecuencia: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) incluyendo casos aislados.

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

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes observadas en el ensayo BR.21.

Clasificación por órganos y sistemas	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier reacción adversa	***99***	***40***	***22***	***96***	***36***	***22***
Infecciones e infestaciones						
Infección*	24	4	0	15	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Anorexia	52	8	1	38	5	< 1
Trastornos oculares						
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
Conjuntivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Trastornos gastrointestinales						
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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes observadas en el ensayo BR.21. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier reacción adversa	***99***	***40***	***22***	***96***	***36***	***22***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea***	75	8	< 1	17	0	0
Prurito	13	< 1	0	5	0	0
Sequedad de la piel	12	0	0	4	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	52	14	4	45	16	4

* Infecciones graves con o sin neutropenia, incluidas neumonía, sepsis y celulitis.
** Puede producir deshidratación, hipopotasemia e insuficiencia renal.
*** Erupción cutánea, incluida dermatitis acneiforme.

En otro ensayo, doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo, Fase III BO18192 (SATURN), Tarceva se administró como tratamiento de mantenimiento después de quimioterapia de primera línea. SATURN se llevó a cabo en 889 pacientes con CPCNP avanzado, recurrente o metastásico, después de quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Tarceva, en el ensayo BO18192 fueron erupción cutánea y diarrea (49% y 20% de cualquier grado, respectivamente), la mayoría fueron de Grados 1/2 y no necesitaron intervención. Se observaron erupción cutánea y diarrea Grado 3 en un 6% y 2% de los pacientes, respectivamente, pero en ningún caso de Grado 4. La erupción cutánea y la diarrea resultaron en el abandono del tratamiento con Tarceva en el 1% y en <1% de los pacientes, respectivamente. Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por la erupción cutánea y la diarrea en el 8,3% y 3% de los pacientes, respectivamente.

En un estudio Fase III, ML20650 abierto, aleatorizado, llevado a cabo en 154 pacientes, la seguridad de Tarceva en primera línea de tratamiento en CPCNP con mutaciones activadoras de EGFR fue evaluada en 75 pacientes, en los cuales no se registraron nuevas señales de seguridad.

En el estudio ML20650, las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes tratados con Tarceva fueron erupción cutánea y diarrea (80% y 57%, respectivamente, de cualquier grado), la mayoría fueron Grados 1/2 y se manejaron sin necesidad de intervención. Se observaron erupción cutánea y diarrea de Grado 3 en un 9% y 4% de los pacientes, respectivamente, pero en ningún caso de Grado 4. Tanto la erupción cutánea como la diarrea llevaron al abandono del tratamiento con Tarceva en el 1% de los pacientes. Se necesitaron modificaciones de la dosis (interrupciones o reducciones) por la erupción cutánea y la diarrea en el 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 28.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

***Cáncer de páncreas** (Tarceva administrado en combinación con gemcitabina)*

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

En el ensayo pivotal PA.3, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia (≥ 3%) en el grupo de pacientes tratados con Tarceva 100 mg y gemcitabina versus el grupo tratado con placebo y gemcitabina y, en por lo menos el 10% de los tratados con Tarceva 100 mg y gemcitabina, se resumen en la Tabla 5 siguiendo los Criterios de Clasificación por Grados de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE).

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos adversos por frecuencia: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) incluyendo casos aislados.

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

Tabla 5. Reacciones adversas muy frecuentes observadas en el ensayo PA.3 (grupo cohorte tratado con 100 mg).

Clasificación por órganos y sistemas	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier reacción adversa	***99***	***48***	***22***	***97***	***48***	***16***
Infecciones e infestaciones						
Infección*	31	3	< 1	24	6	< 1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Pérdida de peso	39	2	0	29	< 1	0
Trastornos psiquiátricos						
Depresión	19	2	0	14	< 1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía	13	1	< 1	10	< 1	0
Cefalea	15	< 1	0	10	0	0

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5. Reacciones adversas muy frecuentes observadas en el ensayo PA.3 (grupo cohorte tratado con 100 mg). (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier reacción adversa	***99***	***48***	***22***	***97***	***48***	***16***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	16	0	0	11	0	0
Trastornos gastrointestinales						
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
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos						
Erupción cutánea***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Fiebre	36	3	0	30	4	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

* Las infecciones graves, con o sin neutropenia, incluidas neumonía, sepsis y celulitis.
** Puede producir deshidratación, hipopotasemia e insuficiencia renal.
*** Erupción cutánea, incluida dermatitis acneiforme.

Otras observaciones

La evaluación de seguridad de Tarceva está basada en los datos obtenidos en más de 1.200 pacientes tratados con, por lo menos, una dosis de 150 mg de Tarceva como monoterapia, y en más de 300 que recibieron Tarceva 100 o 150 mg en combinación con gemcitabina.

Se han observado reacciones adversas en pacientes tratados con Tarceva como monoterapia y en aquéllos tratados con Tarceva en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas muy frecuentemente, en los estudios BR.21 y PA.3, se describen en las Tablas 4 y 5, mientras que otras manifestaciones, incluyendo las registradas en otros estudios, se resumen en la Tabla 6.

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 95 MESA DE ENTRADAS

Tabla 6. Resumen de Reacciones adversas por grupo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥1/10.000 a < 1/1.000)	Muy rara (< 1/10.000)
Trastornos oculares		Queratitis, conjuntivitis[1]	Cambios en las pestañas[2]		Perforación de córnea, ulceración de córnea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial grave			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[7]	Hemorragia gastrointestinal[4, 7]	Perforación gastrointestinal[7]		
Trastornos hepatobiliares	Anormalidades en las pruebas de función hepática[5]			Insuficiencia hepática[6]	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Alopecia, piel seca[1], paroniquia, foliculitis, acné/dermatitis acneiforme, fisuras en la piel	Hirsutismo, cambios en cejas, uñas quebradizas y desprendidas, reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica[7]
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal[1]	Nefritis[1] Proteinuria[1]		

[1] En el ensayo clínico PA.3.
[2] Incluido crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento, y grosor excesivo de las pestañas.
[3] Incluido fallecimientos, en pacientes que recibieron Tarceva para el tratamiento de CPCNP u otros tumores sólidos avanzados *(véase Precauciones y advertencias).*
[4] En ensayos clínicos algunos casos se asociaron con la administración concomitante de warfarina y otros con AINEs *(véase Interacciones).*
[5] Incluido niveles mayores de alaninaaminotransferasa [ALT], aspartatoamoamino-transferasa [AST] y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico PA.3 y frecuentes en el ensayo clínico BR.21.Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociada con metástasis hepática.
[6] Incluido fallecimientos. Entre los factores de confusión se incluyó existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica *(véase Precauciones y advertencias).*
[7] Incluido fallecimientos *(véase Precauciones y advertencias).*

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070 815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 96 MESA DE ENTRADAS

857

Experiencia poscomercialización

Trastornos de la piel y anexos

Se comunicaron casos poco frecuentes de cambios en cabello y uñas, en su mayoría no graves, como por ejemplo: hirsutismo, cambios en pestañas/cejas, y uñas quebradizas y desprendidas.

Además, se informaron casos de uveítis en la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Síntomas

Sujetos sanos han tolerado dosis orales únicas de Tarceva de hasta 1.000 mg y pacientes con cáncer han tolerado dosis semanales de hasta 1.600 mg. Las dosis de 200 mg de Tarceva repetidas dos veces por día en sujetos sanos no fueron bien toleradas luego de unos pocos días de tratamiento. Según los datos de dichos estudios, puede ocurrir una incidencia inaceptable de reacciones adversas severas, como diarrea, erupción cutánea, y elevación de las transaminasas hepáticas, con una dosis superior a la recomendada *(véase Posología y formas de administración).*

Tratamiento

En caso de sobredosificación, debe retirarse Tarceva e iniciarse un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 97 MESA DE ENTRADAS

857

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

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

Presentación

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

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

Elaborado por: F. Hoffmann-La Roche, S. A.
Basilea, Suiza

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

Fecha de la última revisión: Enero 2014.
RI + EMA + ANMAT C004 + CDS: 13.0C + CDS: 14.0C.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 165 MESA DE ENTRADAS

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE 571
Tarceva® 25 mg, 100 mg y 150 mg comprimidos recubiertos
Erlotinib
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Tarceva y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Tarceva.
3. Cómo es el tratamiento con Tarceva.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Tarceva.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES TARCEVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Tarceva está indicado para adultos. Le pueden recetar este medicamento si:

- padece cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estado avanzado;
- como tratamiento inicial, si sus células cancerígenas presentan mutaciones específicas en el EGFR;
- su enfermedad no ha cambiado mucho después de quimioterapia inicial, o si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenarla.

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 166 MESA DE ENTRADAS

1857

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TARCEVA

No tome Tarceva

- Si es **alérgico** (hipersensible) a erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *(enumerados en la Sección 6. Composición de Tarceva).*

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de tomar Tarceva:

- Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en su sangre (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina o Hipérico *(Hierba de San Juan)*. En algunos casos, estos fármacos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de Tarceva y, por lo tanto, su médico necesitará ajustar la dosis. Además, se debe evitar el tratamiento con estos medicamentos mientras esté tomando Tarceva.

- Si toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombosis o coágulos, por ejemplo, warfarina), ya que Tarceva puede predisponer a la ocurrencia de hemorragias. Además, su médico le realizará algunos análisis de sangre en forma regular.

- Si está tomando estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), dado que Tarceva puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiólisis) con una subsecuente alteración de la función renal.

- Si usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas oculares, como ojos muy secos, inflamación de la parte visible del ojo (conjuntiva y/o córnea) o antecedentes de úlceras corneales.

Véase también a continuación *"Uso de Tarceva con otros medicamentos".*

Informe a su médico:

- Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada con tos y/o fiebre, ya que de ser así, posiblemente su médico tenga que indicarle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con Tarceva.

- Si tiene diarrea, ya que su médico posiblemente le indique un antidiarreico (por ejemplo, loperamida).

- Si tiene diarrea persistente o intensa, náuseas, pérdida del apetito o vómitos, comuníquese inmediatamente con su médico, porque posiblemente deba interrumpir la administración de Tarceva y recibir tratamiento hospitalario.

- Si tiene dolor agudo en el abdomen, aparición de ampollas o descamación grave de la piel, probablemente su médico deba interrumpir o suspender definitivamente su tratamiento.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

- Si presenta empeoramiento de un trastorno ocular previo o enrojecimiento agudo y/o dolor en los ojos, o mayor lagrimeo, visión borrosa y/o rechazo a la luz, consulte inmediatamente con su médico porque puede necesitar tratamiento urgente *(véase en la Sección 4. Posibles efectos adversos).*

- Si también está tomando un medicamento para disminuir el colesterol (estatina) y sufre dolor muscular espontáneo o a la compresión inexplicable, pérdida de la fuerza o calambres, su médico posiblemente deba interrumpir o suspender definitivamente su tratamiento.

Véase también a continuación *"Sección 4. Posibles efectos adversos".*

Enfermedad del hígado o riñón

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

Trastornos de la glucuronidación, como el Síndrome de Gilbert

Si tiene un trastorno de la glucuronidación (en general con aumento de la bilirrubina), como el Síndrome de Gilbert, su médico deberá saberlo a la hora de indicar Tarceva.

Pacientes fumadores

Es recomendable que deje de fumar si está en tratamiento con Tarceva, ya que al fumar puede disminuir la cantidad de este medicamento en la sangre (y por lo tanto su actividad).

Niños y adolescentes

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

Uso de Tarceva con otros medicamentos

Informe a su médico acerca de todo medicamento que esté recibiendo en la actualidad o que lo haya recibido recientemente, así como cualquier otro producto que otro profesional le indique durante el tratamiento con Tarceva

Toma de Tarceva con los alimentos y bebidas

En general no es recomendable tomar Tarceva con alimentos. *Véase también en la "Sección 3. Cómo es el tratamiento con Tarceva".*

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 168 DE ENTRADAS
1857

Embarazo y lactancia

- Evite quedar embarazada mientras tome Tarceva. Si estuviera en condiciones de poder quedar embarazada, use un método anticonceptivo apropiado durante el tratamiento y durante por lo menos 2 semanas después de la toma del último comprimido de Tarceva.

- Si queda embarazada mientras toma Tarceva, informe a su médico inmediatamente, quien decidirá la conveniencia o no de continuar con el tratamiento.

- Si está tomando Tarceva no deberá amamantar a su bebé

- Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de estarlo, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

No se han evaluado los posibles efectos de Tarceva sobre la capacidad para conducir y usar máquinas, pero es poco probable que su tratamiento afecte esta capacidad.

Hipersensibilidad

Tarceva contiene un azúcar denominado "lactosa monohidrato". Si se le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar Tarceva.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON TARCEVA

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

El comprimido deberá tomarse por lo menos una hora antes o dos horas después de haber ingerido alimentos.

Las dosis recomendadas son:

- Tarceva 150 mg: un comprimido cada día si padece de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

- Tarceva 100 mg: un comprimido cada día si padece de cáncer de páncreas avanzado. Tarceva se utiliza en combinación con gemcitabina.

Su médico puede ajustar la dosis en rango de 50 mg. Por esta razón, Tarceva está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg, para ajustarse a los diferentes regímenes de dosis.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I : 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 169 MESA DE ENTRADAS

Si llegara a tomar más Tarceva del que debe

Si llegara a tomar una mayor dosis de Tarceva de la indicada, informe inmediatamente a su médico. Tomar una dosis mayor de Tarceva puede aumentar la probabilidad de efectos adversos y llevar a su médico a interrumpir el tratamiento.

Si olvidó tomar Tarceva

- Si olvidó tomar una o más dosis de Tarceva, contacte a su médico tan pronto como sea posible.

- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Tarceva

Es importante tomar Tarceva todos los días y durante el tiempo de tratamiento prescrito por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Tarceva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguno de los efectos adversos mencionados. En algunos casos, su médico deba posiblemente interrumpir o suspender en forma definitiva el tratamiento con Tarceva.

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

- Irritación de ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes o más) y queratitis (puede afectar a 1 de cada 10 pacientes).

- Cierta forma de irritación pulmonar denominada "enfermedad pulmonar intersticial" (poco frecuente: puede afectar a 1 de cada 100 pacientes). Esta afección puede estar también relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada con tos y/o fiebre, **contacte inmediatamente a su médico,** ya que de ser así, posiblemente su médico tenga que indicarle otro tratamiento e interrumpir la administración de Tarceva.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 120 MESA DE ENTRADAS

- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes). Si tiene dolor abdominal intenso **informe a su médico.** Si previamente ha tenido úlcera péptica o enfermedad diverticular, también **informe a su médico,** ya que éstas pueden aumentar el riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales.

- Se han informado casos raros de insuficiencia hepática (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes). Si los análisis de sangre indican cambios graves en la función hepática, su médico posiblemente deba interrumpir su tratamiento.

A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia:

***Muy frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes o más).*

- Erupciones cutáneas que pueden aparecer o empeorar en zonas expuestas al sol. Si se expone al sol, es aconsejable cubrirse con ropa adecuada y/o usar protección solar (por ejemplo, protectores solares que contengan minerales).

- Infección.

- Pérdida de apetito y de peso.

- Depresión.

- Cefalea, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades.

- Dificultad para respirar, tos.

- Náuseas.

- Irritación bucal.

- Dolor de estómago, dispepsia y flatulencia.

- Cambios en los resultados de los análisis de sangre realizados para comprobar la función hepática.

- Picazón, sequedad en la piel y alopecia.

- Cansancio, fiebre, rigidez.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 171 MESA DE ENTRADAS

***Frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)*

- Hemorragias nasales.
- Hemorragias estomacales o intestinales.
- Reacciones inflamatorias alrededor de las uñas.
- Infección en los folículos capilares.
- Acné.
- Fisuras en la piel.

***Poco frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes)*

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

***Raras** (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)*

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

***Muy raras** (pueden afectar a 1 de cada 10.000 pacientes)*

- Ulceración o perforación de córnea.
- Ampollas o descamación grave de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 172 MESA DE ENTRADAS

1857

5. CONSERVACIÓN DE TARCEVA

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tarceva

- El principio activo es erlotinib.
  - Cada comprimido recubierto contiene 25 mg, 100 mg o 150 mg de erlotinib (como clorhidrato), dependiendo de la dosis.
- Los demás componentes son:
  - Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tarceva 25 mg, 100 mg y 150 mg son comprimidos recubiertos, redondos y de color blanco a amarillento. Cada concentración se presenta en envases con 30 comprimidos recubiertos.

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.

Fecha de última revisión: Enero 2014.
RI + EMA + ANMAT C004 + CDS: 13.0C + CDS: 14.0C.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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