



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-100070118-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-100070118-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RELOTIB / ERLOTINIB (COMO CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERLOTINIB (COMO CLORHIDRATO) 25 mg – 100 mg – 150 mg; aprobado por Certificado N° 57.094.

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RELOTIB / ERLLOTINIB (COMO CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERLLOTINIB (COMO CLORHIDRATO) 25 mg – 100 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-128565797-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-128565807-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.094, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2022-100070118-APN-DGA#ANMAT

Jfs

MBV

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.28 05:53:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.28 05:53:25 -03:00



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

RELOTIB

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

PROYECTO DE PROSPECTO

RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

RELOTIB 25 mg

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

RELOTIB 100 mg

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

RELOTIB 150 mg

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico inhibidor de la proteínquinasa de tirosina.
Código ATC: L01XE03.

Indicaciones Terapéuticas

Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)

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

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

RELOTIB

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

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

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

No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del

tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa (ver Propiedades farmacodinámicas).

Cáncer de páncreas

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

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

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

Acción farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor 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. El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular.

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

Eliminación

Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90%) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9%). Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar.

Un análisis de farmacocinética poblacional en 591 pacientes que recibieron erlotinib, como medicamento único, se determinó un clearance aparente medio de 4,47 l/h con una mediana de vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la estabilidad de la concentración plasmática sería de 7-8 días.

**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS***Farmacocinética en poblaciones especiales*

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y raza del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de erlotinib fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del aclaramiento de erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores tuvieron un índice incrementado de aclaramiento de erlotinib. Esto fue confirmado en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos que fumaban en el momento de realizar el estudio y en no fumadores, recibiendo ambos grupos una dosis oral única de 150 mg de erlotinib. La media geométrica de la C_{max} fue 1056 ng/mL en no fumadores y 689 ng/mL en fumadores con una proporción media de fumadores versus no fumadores del 65.2% (95% CI: 44,3 a 95,9, $p = 0,031$). La media geométrica del AUC_{0-inf} fue 18726 ng•h/mL en los no fumadores y 6718 ng•h/mL en los fumadores con una proporción media del 35,9% (95% CI: 23,7 a 54,3, $p < 0,0001$). La media geométrica de la C_{24h} fue 288 ng/mL en no fumadores y 34,8 ng/mL en fumadores con una proporción media del 12,1% (95% CI: 4,82 a 30,2, $p = 0,0001$).

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

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

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

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

- *Población pediátrica* No se han realizado estudios específicos en pacientes pediátricos.
- *Población de edad avanzada* No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada.

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad*Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad*

Los efectos debidos a dosis crónicas observados en al menos una especie animal o estudio incluyeron efectos en la córnea (atrofia, ulceración), piel (degeneración folicular e inflamación, enrojecimiento y alopecia), ovarios (atrofia), hígado (necrosis hepática), riñón (necrosis papilar renal y dilatación tubular), y tracto gastrointestinal (vaciado gástrico retardado y diarrea). Los parámetros de las células rojas sanguíneas disminuyeron y las células blancas sanguíneas, principalmente neutrófilos, aumentaron. Hubo aumentos en ALT, AST y bilirrubina relacionados con el tratamiento. Estos hallazgos se observaron para exposiciones muy por debajo de exposiciones clínicamente relevantes. En base al mecanismo de acción, erlotinib puede ser potencialmente teratógeno. Los datos obtenidos en pruebas de toxicidad reproductiva realizadas a ratas y conejos a dosis cercanas a la dosis máxima tolerada y/o materno tóxicas mostraron toxicidad reproductiva (embriotoxicidad en ratas, reabsorción del embrión y toxicidad fetal en conejos) y de desarrollo (disminución en el crecimiento de las crías y en la supervivencia en ratas) pero no resultó teratógeno y no dañó la fertilidad. Estos hallazgos fueron observados a exposiciones clínicamente relevantes. El resultado de estudios de genotoxicidad convencionales con erlotinib fue negativo. Los resultados de carcinogenicidad realizados con erlotinib durante dos años en ratas y ratones expuestos hasta dosis superiores a la exposición terapéutica en humanos (hasta 2 veces y 10 veces más altas, respectivamente, basado en la C_{max} y /o AUC) fueron negativos. En ratas se ha observado una reacción fototóxica media en la piel tras irradiación UV.

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

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

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

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

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

		Erlotinib	Quimioterapia	Hazard Ratio (95% CI)	Valor- p
Análisis intermedio pre planificado (n=153) Fecha de corte: Agosto 2010		n=77	n=76		
	Variable principal: Supervivencia Libre de Progresión (mediana de SLP en meses) * Evaluación del investigador **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Revisión independiente **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Tasa respuesta objetiva (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Supervivencia global (SG) (meses) (35% de eventos)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Análisis exploratorio (n=173) Fecha de corte: Enero 2011		n=86	n=87		
	SLP (mediana en meses), Evaluación del investigador	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Tasa respuesta objetiva (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001

	SG (meses) (40% de eventos)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Actualización del análisis (n=173) Fecha de corte: Abril 2012		n=86	n=87		
	SLP (mediana en meses)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	SG*** (meses) (62% de eventos)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR = respuesta completa, PR = respuesta parcial

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

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

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

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

Se ha investigado la eficacia y seguridad de erlotinib como tratamiento de mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia, para pacientes con CPNM en un estudio clínico 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Este estudio fue realizado en 889 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que no habían progresado tras 4 ciclos de un doblete de quimioterapia de primera línea a base de platino.

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

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

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

El objetivo del estudio era comparar la supervivencia global del tratamiento de mantenimiento de primera línea con erlotinib versus erlotinib administrado en el momento de progresión de la enfermedad. Este estudio no alcanzó con su variable principal. La SG de erlotinib en el tratamiento de mantenimiento de primera línea no fue superior al tratamiento con erlotinib en segunda línea en pacientes cuyo tumor no



albergó una mutación activadora de EGFR (HR=1,02, 95% CI 0,85 a 1,22, p=0,82). La variable secundaria de SLP no mostró ninguna diferencia entre erlotinib y placebo en el tratamiento de mantenimiento (HR=0,94, 95% CI 0,80 a 1,11, p=0,48).

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

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

La eficacia y la seguridad de erlotinib en segunda /tercera línea se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo en 731 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de, por lo menos, un régimen de quimioterapia. Se aleatorizó 2:1 a los pacientes para recibir 150 mg de erlotinib o placebos diarios, por vía oral. Los parámetros del estudio incluyeron la sobrevida global, la tasa de respuestas, la sobrevida libre de progresión, duración de la respuesta, tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor) y seguridad. El objetivo principal fue la supervivencia.

Las características demográficas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes eran de sexo masculino. Aproximadamente, un tercio presentaba un estado funcional 2 ECOG al inicio, y el 9% tenía un ECOG estado funcional 3. El 93% y 92% de todos los pacientes del grupo erlotinib y del grupo placebo respectivamente, había sido tratados con una terapia anterior que contenía platino y un 36% y un 37% de todos los pacientes, respectivamente, habían sido tratado anteriormente con taxanos. El índice de riesgo ajustado por muerte en el grupo tratado con erlotinib en relación con el grupo placebo fue 0,73 (95% CI, de 0,6 a 0,87) (p = 0,001). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 31,2% y 21,5% para los grupos tratados con erlotinib y con placebo, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 6,7 meses (95% CI, de 5,5 a 7,8 meses) en el grupo tratado con erlotinib en comparación con los 4,7 meses observados en el grupo placebo (95% CI, de 4,1 a 6,3 meses).

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

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

La mediana de PFS fue de 9,7 semanas en el grupo tratado con erlotinib (95% CI, 8,4 a 12,4 semanas) siendo de 8,0 semanas en el grupo placebo (95% CI, 7,9 a 8,1 semanas).

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

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

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

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

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

Carcinoma de páncreas – Erlotinib administrado simultáneamente con gemcitabina

La eficacia y la seguridad de erlotinib en combinación con gemcitabina, como tratamiento de primera línea, se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Se aleatorizó a los pacientes para ser tratados con erlotinib o placebo una vez al día de forma continua y gemcitabina IV [1.000 mg/m²/día, Ciclo 1 – Días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; Ciclo 2 y ciclos subsiguientes – Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas (ver el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas)]. Erlotinib o placebo se tomaron diariamente por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta lograr una toxicidad inaceptable. El parámetro principal fue la sobrevida global. Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, erlotinib 100 mg y gemcitabina o placebo y gemcitabina, excepto por una ligera mayor proporción de mujeres en el brazo de erlotinib/gemcitabina en comparación con el brazo tratado con placebo/gemcitabina:

Situación a nivel basal	Erlotinib	Placebo
Mujeres	51	44
ECOG performance status (PS) = 0 a nivel basal	31	32

ECOG performance status (PS) = 1 a nivel basal	51	51
ECOG performance status (PS) = 2 a nivel basal	17	17
Enfermedad metastásica a nivel basal	77	76

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

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

En un análisis de los datos del estudio realizado a posteriori se observó que los pacientes con situación clínica favorable a nivel basal (baja intensidad de dolor, buena calidad de vida y buen PS) pueden obtener más beneficio del tratamiento con erlotinib. El beneficio se relaciona principalmente con la existencia de una puntuación baja de intensidad de dolor. En un análisis post-hoc, los pacientes en la rama de erlotinib que desarrollaron erupción cutánea tuvieron una más larga sobrevida comparados con los pacientes que no lo hicieron (sobrevida global mediana 7,2 meses vs 5 meses, HR = 0,61). Noventa por ciento de los pacientes que recibieron erlotinib presentaron erupción cutánea dentro de los primeros 44 días. El tiempo mediano hasta la aparición de la erupción fue de 10 días.

Posología y modo de administración

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

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

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

Cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de erlotinib es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos, en combinación con gemcitabina (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios Clínicos; y el prospecto de envase de gemcitabina). En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento, deberá reevaluarse la prosecución de la terapia con erlotinib (ver **Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas**).

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

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

Fumadores

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de erlotinib en pacientes fumadores activos con CPNM fue de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos (ver **interacciones con otros medicamentos y Propiedades farmacocinéticas**). Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

Insuficiencia hepática

Erlotinib es eliminado por el metabolismo hepático y la excreción biliar. A pesar de que la exposición al erlotinib era similar en pacientes con funciones hepáticas moderada (valor Child-Pugh 7-9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre erlotinib a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de erlotinib. La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda usar erlotinib en pacientes con disfunción hepática grave (ver **Propiedades Farmacocinéticas**)

Insuficiencia renal



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Población pediátrica

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

Contraindicaciones

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

Advertencias

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a neumopatía intersticial (ILD), algunos con desenlace fatal se han señalado en pacientes tratados con erlotinib por cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado. En el estudio 1 en CPNM, la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial (0,8%) fue la misma tanto en el grupo al que se le administró placebo como en el tratado con erlotinib. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados de CPNM (excluyendo los ensayos fase I y los ensayos fase II de un solo brazo, debido a la falta de grupos control), la incidencia de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,9% con erlotinib comparada con el 0,4% en los pacientes de los brazos control. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial fue del 2,5% en el grupo de erlotinib y gemcitabina versus el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina.

Los diagnósticos de pacientes que se sospecha padecen de enfermedad tipo pulmonar intersticial incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquiolitis obliterativa, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas aparecieron en un intervalo que fue desde unos pocos días hasta varios meses luego de comenzar el tratamiento con erlotinib.

En los ensayos sobre cáncer pulmonar, la mayoría de los casos se asociaron con factores que confundían o influían sobre el diagnóstico, tales como la quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

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

En el caso de un comienzo agudo sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre, la terapia con erlotinib deberá interrumpirse hasta realizar la evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a enfermedad intersticial pulmonar. Si se

diagnostica una enfermedad intersticial pulmonar, debe discontinuarse el tratamiento con erlotinib e iniciarse uno apropiado (ver **Posología y formas de administración**).

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e Insuficiencia renal

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

En raros casos, se ha observado hipopotasemia y fallo renal (incluidos fallecimientos). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación grave debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con erlotinib deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada).

Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y soluciones con electrolitos para los pacientes con riesgo de deshidratación (ver **Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis**).

Hepatotoxicidad

Se informaron casos raros de fallas hepáticas (incluyendo eventos fatales) durante el uso de erlotinib. 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 recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. En el caso de empeoramiento grave en la función hepática, debe considerarse la interrupción (ver **Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos; Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis**). No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal

Se ha observado con poca frecuencia que los pacientes tratados con erlotinib tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal (incluyendo víctimas fatales). Los pacientes que reciben agentes concomitantes antiangiogénicos, corticosteroides, "AINEs" (tipo de analgésico y antiinflamatorio) y/o quimioterapia basada en taxanos, o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo (ver **Reacciones adversas y Experiencia**

en Ensayos clínicos). Discontinúe permanentemente el tratamiento con erlotinib en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

Se han informado casos de alteraciones vesiculares, ampollosas y exfoliativa en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fue fatal (ver Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos). Si el paciente presenta condiciones severas de piel vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave, discontinúe o interrumpa el tratamiento con erlotinib. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices locales.

Trastornos oculares

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

Fumadores:

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

Precauciones

Evaluación del estado mutacional del EGFR

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

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

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

RELOTIB

ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre las repercusiones en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay asociación entre erlotinib y la alteración de la habilidad mental.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de erlotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad o parto anormal. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en el embarazo, ya que los estudios llevados a cabo en ratas y conejos han mostrado un incremento de la letalidad embriofetal (ver **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 quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con erlotinib. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo se continuará el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera al riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Interacciones

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal alto, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. Es poco probable que aumentar la dosis de erlotinib cuando se coadministra con dichos agentes compense la pérdida de exposición.

En lo posible, el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con erlotinib debe evitarse. La coadministración de erlotinib con antagonista del receptor H₂ y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con erlotinib,

debería tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib.

Excipientes

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

Interacción con otros medicamentos

Los inductores potentes del citocromo CYP3A4 puede 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.

Los estudios de interacciones se han realizados sólo en adultos.

Erlotinib y otros sustratos del CYP

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

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

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

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

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

En humanos, erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al clearance metabólico de erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se 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 al día durante 5 días), un potente inhibidor del CYP3A4, condujo a un aumento de la exposición a erlotinib (86% del ABC y 69% de la C_{máx}). Debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

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

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

Erlotinib y estatinas

La combinación de erlotinib y una estatina puede incrementar el potencial para miopatía inducida por estatina, incluyendo rabiomiólisis, 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, tras la administración de erlotinib en fumadores en comparación con no fumadores (ver **Farmacocinética**). Por tanto, se

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

debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible antes de iniciar el tratamiento con erlotinib, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de erlotinib será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

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

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuyó la exposición (ABC) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de erlotinib un 46% y 61%, respectivamente. No hubo cambio alguno del $T_{m\acute{a}x}$ o de la vida media. La administración concomitante de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H₂, disminuye la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) un 33% y 54% respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de erlotinib cuando se coadministre con tales agentes compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando erlotinib se administró de forma escalonada, 2 horas antes ó 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces al día, la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas disminuyeron sólo un 15% y 17%, respectivamente. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de erlotinib pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen, deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con erlotinib, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

Erlotinib y Gemcitabina

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

Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En un ensayo clínico el uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel dio lugar a un incremento en el ABC₀₋₄₈ total de platino del 10,6%. Aunque es estadísticamente significativa, la magnitud de esta diferencia no se considera que sea clínicamente relevante. En la

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

práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como el trastorno renal. No hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib.

Erlotinib y Capecitabina

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

Erlotinib e inhibidores del proteosoma

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

Reacciones adversasExperiencia en ensayos clínicos*Cáncer de pulmón no microcítico*

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

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

Tabla 2: Reacciones adversas (RA) muy frecuentes observadas en el ensayo

Grado de NCI CTC	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA*	%	%	%	%	%	%
Total, de pacientes con cualquier RA	99	40	22	96	36	22
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fatiga	52	14	4	45	16	4
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	24	4	0	15	2	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea**	54	6	<1	18	<1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Sequedad de la piel	12	0	0	4	0	0
Erupción cutánea***	75	8	<1	17	0	0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis sicca	12	0	0	3	0	0

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

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

*** Rash incluida dermatitis acneiforme.

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

Tabla 3: Reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 1 y 2

	Estudio 1		Estudio 2*	
	Erlotinib n= 433	Placebo n=445	Erlotinib n= 332	Placebo n=319
	%	%	%	%
Rash, todos los grados	49,2	5,8	39,4	10,0
Grado 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrea, todos los grados	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

*Análisis de seguridad de la población

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

Carcinoma de páncreas (administrado en combinación con gemcitabina)

Reacciones adversas más comunes en pacientes con cáncer de páncreas que recibieron la dosis de 100 mg de erlotinib más gemcitabina fueron fatiga, erupción cutánea, y diarrea. En el grupo de tratamiento con erlotinib más gemcitabina, se informó erupción cutánea y diarrea, Grado 3/4, en el 5% de pacientes tratados con erlotinib más gemcitabina. La mediana del tiempo hasta el inicio de la erupción cutánea y diarrea fue de 10 días y 15 días, respectivamente. Tanto la erupción

cutánea como la diarrea requirieron reducciones de dosis en un 2% de los pacientes, y discontinuación del estudio en hasta un 1% de los pacientes que recibieron erlotinib más gemcitabina. Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en el grupo de pacientes tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina versus el grupo tratado con placebo y gemcitabina y, en al menos el 10% de los pacientes tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina, se resumen en la Tabla 4 siguiendo los criterios de clasificación por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI - CTC). Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos indeseables por frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

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

Grado de NCI CTC	Erlotinib + gencitabina N=259			Placebo N=256		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA*	%	%	%	%	%	%
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Pérdida de Peso	39	2	0	29	<1	0
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						
Depresión	19	2	0	14	<1	0
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Tos	16	0	0	11	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea**	48	5	<1	36	2	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción cutánea***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0

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

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Fiebre	36	3	0	30	4	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

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

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

*** Rash incluida dermatitis acneiforme.

Otras observaciones

La evaluación de seguridad de erlotinib está basada en los datos obtenidos en más de 1.500 pacientes tratados con, al menos, una dosis de 150 mg de erlotinib en monoterapia y en más de 300 pacientes que recibieron erlotinib 100 o 150 mg en combinación con gemcitabina.

Se han observado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con erlotinib en monoterapia y en pacientes tratados con erlotinib en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas muy frecuentemente, en los estudios, se describen en las Tablas 7 y 9 mientras que otras reacciones adversas, incluyendo las observadas en otros estudios, se resumen en la **Tabla 5**.

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

Tabla 5: Resumen de Reacciones Adversas por grupo de frecuencia:

Sistema Corporal	Muy Frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Trastornos Oculares		- Queratitis - Conjuntivitis ¹	- Cambios en las pestañas ²		- Perforación de la córnea - Ulceración de la córnea - Uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		- Epistaxis	- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ³		
Trastornos gastro-intestinales	- Diarrea ⁷	- Hemorragias gastro-intestinales ^{4,7}	- Perforación gastro-intestinal ⁷		
Trastornos hepatobiliares	- Anormalidad es en el test de función hepática ⁵			- Fallo hepático ⁶	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		- Alopecia - Piel seca ¹ - Paroniquia - Foliculitis	- Hirsutismo - Cambio en las cejas - Uñas	- Síndrome eritrodisestesia palmoplantar	- Síndrome Stevens-Johnson/ necrólisis

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

		- Acné/ Dermatitis acneiforme - Grietas en la piel	quebradizas y sueeltas - Reacciones cutáneas leves como hiperpigmen- tación		epidérmica tóxica ⁷
Trastornos renales y urinarios		- Insuficiencia renal ¹	- Nefritis ¹ - Proteinuria ¹		

¹ En el ensayo clínico en combinación con gemcitabina

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

³ Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento de CPCNP u otros tumores sólidos avanzados. Se ha observado una incidencia alta en pacientes en Japón.

⁴ En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración concomitante de AINEs

⁵ Incluyendo niveles incrementados de alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico en combinación con gemcitabina y frecuentes en el ensayo clínico en monoterapia.

Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas.

⁶ Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o la medicación concomitante hepatotóxica

⁷ Incluye fallecimientos (ver Advertencias y Precauciones)

Sobredosificación

Sujetos sanos han tolerado dosis orales únicas de erlotinib de hasta 1.000 mg y pacientes con cáncer han tolerado dosis semanales de hasta 1.600 mg. Las dosis de 200 mg de erlotinib repetidas dos veces al día en sujetos sanos no se toleraron bien luego de unos pocos días de dosis. Según los datos de dichos estudios, una incidencia inaceptable de reacciones adversas severas, como diarrea, erupción cutánea, y elevación de la transaminasa hepáticas, pueden ocurrir con una dosis superior a la recomendada (ver Posología y formas de administración). En caso de sobredosificación, debe retirarse erlotinib y debe iniciarse un tratamiento sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Presentación

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

RELOTIB

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

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No: 57094

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

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

Director Técnico: Silvina A. Gosis – Farmacéutico.

Fecha última revisión: Abril 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-100070118- VARIFARMA - Prospectos - Certificado N57.094

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.29 21:44:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.29 21:44:35 -03:00

RELOTIB**ERLOTINIB 25, 100 Y 150 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**RELOTIB
ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg
Comprimidos Recubiertos**

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

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

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

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

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

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

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar *RELOTIB*?**No tome *RELOTIB***

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

Advertencias y precauciones

Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en su sangre o influir en su efecto (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacino, omeprazol, ranitidina,

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

Hipérico (Hierba de San Juan) o inhibidores de proteasoma), consulte a su médico. En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de Relotib y, por tanto, su médico necesitaría ajustar su tratamiento. Su médico debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando Relotib.

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

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

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

Ver también a continuación “Uso de Relotib con otros medicamentos”

Debe comentar a su médico:

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

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

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

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

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

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

Ver también “Posibles efectos adversos”

Enfermedad del hígado o riñón

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

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

Trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert

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

Fumadores

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Relotib

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

Toma de Relotib con los alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Relotib contiene sodio

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

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

RELOTIB contiene un azúcar llamado lactosa monohidrato.

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

3. Cómo tomar RELOTIB

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

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

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

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

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

Si toma más Relotib del que debe

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

Si olvidó tomar Relotib

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

Si interrumpe el tratamiento con Relotib

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

4. Posibles efectos adversos

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

- Diarreas y vómitos (muy frecuentes: puede afectar a más de 1 de cada diez personas). La diarrea grave y persistente puede hacer que se disminuya el

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

potasio en sangre y que se disminuya la función de su riñón, especialmente si usted está siendo tratado con otros tratamientos quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se le agrave la diarrea o que ésta sea persistente, contacte con su médico inmediatamente ya que su médico puede necesitar que se le administre un tratamiento en el hospital.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Sobredosificación de *RELOTIB***Síntomas**

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

Tratamiento

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

En caso de sobredosificación, debe retirarse Relotib y debe iniciarse un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

6. Condiciones de Conservación y almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C

7. Información adicional de *RELOTIB*

Composición

RELOTIB[®] 25 mg contiene:

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

RELOTIB[®] 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: Lactosa Monohidrato 69,23 mg, Celulosa Microcristalina 147,31 mg, Almidón Glicolato de Sodio 24,00 mg, Laurilsulfato de Sodio 3,00 mg, Estearato de Magnesio 7,20 mg, Opadry II 85F28751 White 10,80 mg.

RELOTIB[®] 150 mg

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

Presentación

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

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

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



RELOTIB

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

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

**Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-100070118- VARIFARMA - inf pacientes - Certificado N57.094

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.29 21:44:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.29 21:44:42 -03:00