



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

RESOLUCIÓN N°

**5453**

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009786-10-6 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 para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25mg – 100mg – 150mg, aprobada por Certificado N° 52.609.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

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

Que a fojas 186 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

7



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

**5453**

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLLOTINIB, aprobada por Certificado N° 52.609 y Disposición N° 6486/05, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 46 a 73, 74 a 111 y 112 a 139.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6486/05 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 73, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.609 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento

01



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

**5453**

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009786-10-6

DISPOSICION N°

js

**5453**

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5453**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.609 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. 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 25mg – 100mg – 150mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4609/09.-	Prospectos de fs. 46 a 73, 74 a 111 y 112 a 139, corresponde desglosar de fs. 46 a 73.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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 N° 52.609 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**6 SEP 2010**.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-009786-10-6

DISPOSICIÓN N°

**5453**

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

53



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

**Tarceva®  
Erlotinib  
Roche**

**Antineoplásico**

Expendio bajo receta archivada  
Industria Norteamericana

**Composición**

*Principio activo:* Erlotinib

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa.

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa.

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa.

**Acción terapéutica**

Antineoplásico.

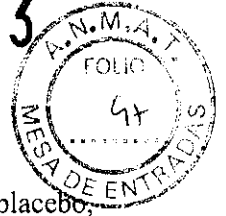
**Indicaciones**

*Cáncer pulmonar a células no pequeñas*

La monoterapia con Tarceva está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen de quimioterapia.

ANITA M. MANGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



Los resultados de dos ensayos de Fase 3 aleatorios, multicéntricos, controlados con placebo, llevados a cabo en pacientes de primera línea con NSCLC 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.

#### *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 reseccable o metastásico.

### **Características farmacológicas – Propiedades**

#### *Acción farmacológica*

*Código ATC:* L01XX34

#### *Mecanismo de acción y farmacodinamia*

El mecanismo de acción antitumoral clínica de erlotinib no está plenamente caracterizado. Erlotinib inhibe la fosforilación intracelular de la tirosina-quinasa asociada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Aún no se ha caracterizado plenamente la especificidad de la inhibición con referencia a otros receptores de la tirosina-quinasa. El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas.

#### *Farmacocinética*

Aproximadamente el 60% de erlotinib se absorbe después de su administración por vía oral; asimismo, se ha observado un aumento sustancial de la biodisponibilidad cuando se coadministra con la ingesta de alimentos, llegando casi hasta el 100%. Su vida media aproximada es de 36 horas y se elimina en forma predominante por vía del metabolismo de la CYP3A4 y, en menor medida, por el de la CYP1A2.

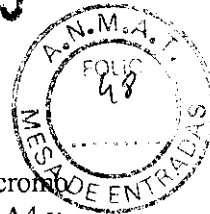
*Absorción y distribución:* Luego de la administración de una dosis de 150 mg de Tarceva por vía oral, la biodisponibilidad de erlotinib es aproximadamente del 60 % y los niveles máximos de concentración plasmática se registran 4 horas después de la administración de la dosis. La coadministración con la ingesta de alimentos aumenta esencialmente la biodisponibilidad, llegando casi al 100%.

Después de la absorción, la tendencia de erlotinib a unirse con la albúmina y la alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) es aproximadamente del 93%. El volumen de distribución aparente de erlotinib es de 232 litros.

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

ANA MARÍA MARTÍNEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA

5453



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

En un análisis sobre farmacocinética realizado en una población de 591 pacientes que recibieron Tarceva como agente único se comprobó una mediana de vida media de eliminación de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática en estado de equilibrio, al parecer oscila entre 7 y 8 días. No se han observado relaciones significativas entre el clearance y las variables de la edad, el peso corporal y el sexo del paciente. Se observó un aumento de 24% en el índice del clearance de erlotinib en los fumadores.

Se llevó a cabo un segundo análisis sobre farmacocinética de la población donde se incorporaron datos de erlotinib correspondientes a 204 pacientes con cáncer de páncreas que recibían erlotinib más gemcitabina. Este análisis demostró que las covariantes, que afectaban el clearance de erlotinib en los pacientes del estudio sobre páncreas, habían sido muy similares a las observadas en el análisis anterior sobre farmacocinética del agente único. No se identificaron efectos nuevos en las covariantes. La coadministración de gemcitabina no produjo ningún efecto en el clearance plasmático de erlotinib.

#### ***Poblaciones especiales***

***Pacientes con insuficiencia hepática:*** Erlotinib se elimina predominantemente por vía hepática. En la actualidad no existen datos sobre la incidencia de la disfunción hepática y/o la presencia de metástasis hepáticas referentes a las propiedades farmacocinéticas de erlotinib (*véanse Precauciones y advertencias, Reacciones adversas, y Posología y formas de administración*).

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

#### ***Estudios clínicos***

##### ***Cáncer pulmonar a células no pequeñas (NSCLC) – Tarceva administrado como agente único***

La eficacia y la seguridad de Tarceva, como agente único, se evaluó en un ensayo aleatorio, a doble-ciego, controlado con placebo en 731 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de, por lo menos, un régimen de quimioterapia. Los pacientes fueron distribuidos al azar 2:1, para recibir tratamiento con 150 mg de Tarceva o placebo (488 Tarceva, 243 placebo) diarios, por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los parámetros del estudio incluyeron la sobrevida global, el índice de respuesta y la sobrevida sin progresión de la enfermedad (PFS); además, se registró la duración de la respuesta. El parámetro principal fue la sobrevida. El estudio se llevó a cabo en 17 países. Alrededor de la mitad de los pacientes (326) tenía caracterizado el estado de la expresión de EGFR.

  
MARGARITE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: E.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



En la Tabla 1 se resumen las características demográficas y las de la enfermedad de la población en estudio. Las características demográficas estaban bien balanceadas en los dos grupos de tratamiento. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes eran de sexo masculino.

Aproximadamente, la cuarta parte de ellos tenía un estado general (PS) de ECOG basal de 2 y el 9% tenía un PS de ECOG basal de 3. El cincuenta por ciento había recibido anteriormente sólo un régimen de quimioterapia, mientras que alrededor de las tres cuartas partes de estos pacientes habían reconocido haber sido fumadores en determinado momento.

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

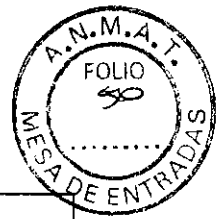
Características	Tarceva (n = 488)	Placebo (n = 243)
	n (%)	n (%)
Sexo		
Femenino	173 (35)	83 (34)
Masculino	315 (65)	160 (66)
Edad (años)		
< 65	299 (61)	153 (63)
≥65	189 (39)	90 (37)
Raza		
Blanca	379 (78)	188 (77)
Negra	18 (4)	12 (5)
Asiática	63 (13)	28 (12)
Otras	28 (6)	15 (6)
Estado general de ECOG basal		
0	64 (13)	34 (14)
1	256 (52)	132 (54)
2	126 (26)	56 (23)
3	42 (9)	21 (9)
Pérdida de peso durante los 6 meses anteriores		
< 5%	320 (66)	166 (68)
5 – 10%	96 (20)	36 (15)
> 10%	52 (11)	29 (12)
Desconocido	20 (4)	12 (5)
Antecedentes de fumador		
Nunca fue fumador	104 (21)	42 (17)
Actual o ex fumador	358 (73)	187 (77)
Desconocido	26 (5)	14 (6)
Clasificación histológica		
Adenocarcinoma	246 (50)	119 (49)
Escamoso	144 (30)	78 (32)
Célula grande no diferenciado	41 (8)	23 (9)
Célula no pequeña mixto	11 (2)	2 (<1)
Otros	46 (9)	21 (9)

ANDREA A. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

ANA MARÍA MARTÍNEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA



54 3



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

Características	<b>Tarceva</b> <b>(n = 488)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 243)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta la distribución al azar		
< 6	63 (13)	34 (14)
6 – 12	157 (32)	85 (35)
> 12	268 (55)	124 (51)
Mejor respuesta basal a la terapia anterior*		
CR/PR	196 (40)	96 (40)
PD	101 (21)	51 (21)
SD	191 (39)	96 (40)
Cantidad de anteriores regímenes terapéuticos basales*		
1	243 (50)	121 (50)
2	238 (49)	119 (49)
3	7 (1)	3 (1)
Exposición basal anterior al platino*		
Sí	454 (93)	224 (92)
No	34 (7)	19 (8)

\*Factor de estratificación, según la documentación basal; difiere ligeramente de los valores informados al momento de la distribución al azar.

En la Tabla 2 se detallan los resultados del estudio.

**Tabla 2.** Resultados de eficacia.

	<b>Tarceva</b>	<b>Placebo</b>	<b>Índice de riesgo (1)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>valor-p</b>
Sobrevida	Mediana 6,7 meses	Mediana 4,7 meses	0,73	0,61-0,86	<0,001 (2)
Sobrevida 1 año	31,2%	21,5%	-	-	-
Sobrevida sin progresión de la enfermedad	Mediana 9,9 semanas	Mediana 7,9 semanas	0,59	0,50-0,70	<0,001 (2)
Respuesta tumoral (CR + PR)	8,9%	0,9%	-	-	<0,001 (3)
Duración de la respuesta	Mediana 34,3 semanas	Mediana 15,9 semanas	-	-	-

(1) Modelo de regresión de Cox con las siguientes variables: Estado general de ECOG, cantidad de regímenes terapéuticos anteriores, platino anterior, mejor respuesta a la quimioterapia anterior.

(2) Prueba de Log-Rank bilateral estratificada por el estado general de ECOG, la cantidad de regímenes terapéuticos anteriores, platino anterior, mejor respuesta a la quimioterapia anterior.

(3) Prueba bilateral de Fisher exacta.

*Andrés M. Margari*  
**ANDRÉS M. MARGARIDE**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

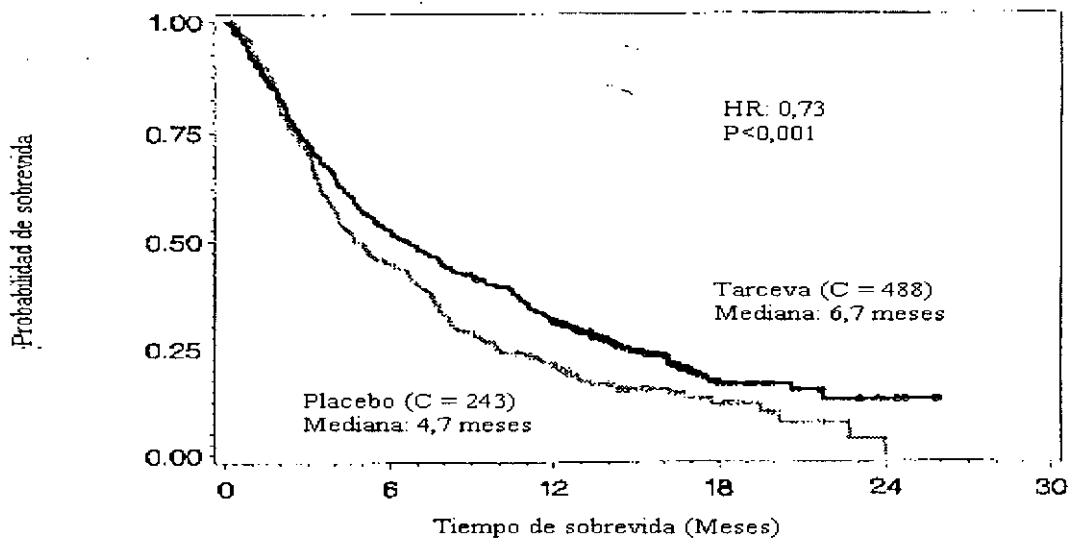
*Ana María Martínez*  
**ANA MARÍA MARTÍNEZ**  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA

5453



La sobrevida se evaluó en la población con intención de tratar. La Figura 1 representa las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global. Los análisis de sobrevida primaria y PFS fueron la prueba de Log-Rank bilateral estratificada por el estado general de ECOG, la cantidad de regímenes terapéuticos anteriores, platino anterior, mejor respuesta a la quimioterapia anterior.

**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global de los pacientes por grupo de tratamiento.

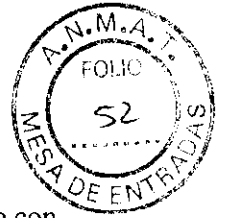


**Nota:** El HR corresponde al modelo de regresión de Cox con las siguientes variables: estado general de ECOG, cantidad de regímenes terapéuticos anteriores, platino anterior, mejor respuesta a la quimioterapia anterior. El valor-p corresponde a la prueba de Log-Rank bilateral estratificada por el estado general de ECOG, la cantidad de regímenes terapéuticos anteriores, platino anterior, mejor respuesta a la quimioterapia anterior.

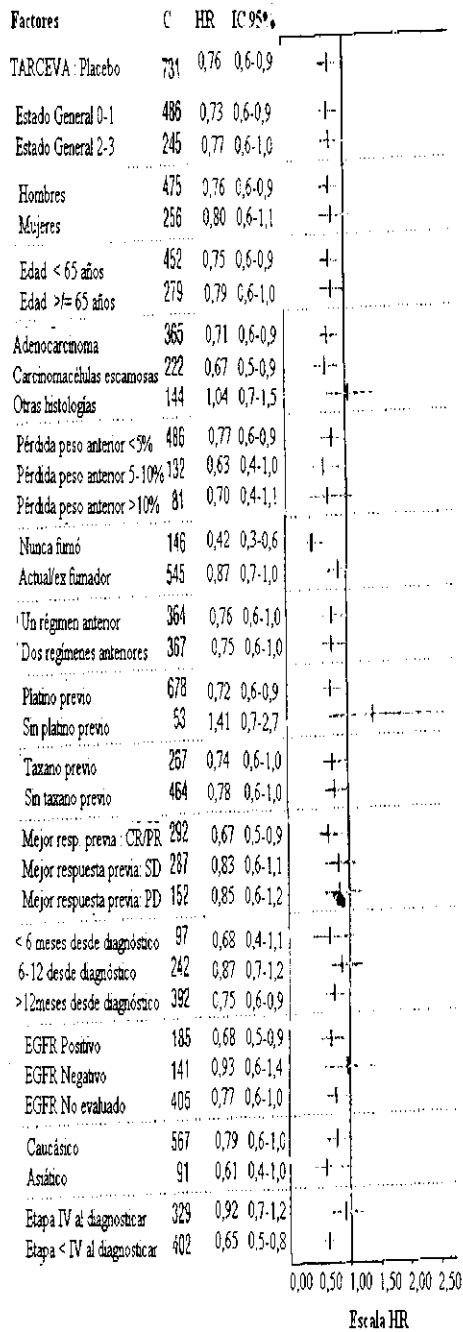
Durante los análisis univariados exploratorios se examinó a una serie de subgrupos de pacientes. Los resultados de estos análisis se detallan en la Figura 2. El efecto de Tarceva respecto de la sobrevida fue similar en la mayoría de los subgrupos. Sin embargo, se observó un efecto aparentemente más prolongado en dos subgrupos; a saber, los pacientes con tumores EGFR positivo (HR = 0,68) y los pacientes que nunca habían fumado (HR = 0,42). Estos subgrupos se consideran más adelante.

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 48.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



**Figura 2.** Índice de riesgo (HR) de sobrevida (Tarceva : Placebo) en subgrupos, de acuerdo con las características pretratamiento.



**Nota:** El índice de riesgo univariable (HR) se representa para los fallecimientos en los pacientes del grupo Tarceva, en relación con los pacientes del grupo placebo, el intervalo de confianza del 95% (IC) para el HR y el tamaño de la muestra (C) en cada subgrupo. La marca punteada sobre la barra horizontal representa el HR y la longitud de la barra horizontal el intervalo de confianza del 95%. La marca punteada a la izquierda de la línea vertical corresponde a un HR inferior a 1,00 e indica que la sobrevida es mejor en el grupo de estudio con Tarceva, en comparación con el grupo placebo de ese subgrupo.

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

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



**Relación de los resultados obtenidos con Tarceva como agente único en NSCLC con el estado de la expresión de la proteína EGFR, según se determinó mediante los estudios inmunohistoquímicos**

El análisis del impacto del estado de la expresión de la EGFR sobre el efecto del tratamiento en la evolución clínica es limitado, porque el estado de la EGFR se identificó en 326 pacientes del estudio del NSCLC (45%). Este estado se verificó en los pacientes que ya tenían muestras de tejido antes de su ingreso al estudio. Sin embargo, la sobrevida en la población de la EGFR evaluada y los efectos del agente único Tarceva fueron casi idénticos a los correspondientes a la población del estudio completa, indicando que la población evaluada era una muestra representativa.

Se define como estado de la expresión de la EGFR positivo, cuando por lo menos el 10% de células se colorean para EGFR en contraste con el corte de 1% especificado en las instrucciones del equipo pharmDx™ de EGFR. El equipo pharmDx todavía no ha sido validado para su uso en cáncer pulmonar a células no pequeñas.

Tarceva como agente único prolongó la sobrevida en el subgrupo EGFR positivo (n = 185; HR = 0,68; IC de 95% = 0,49 – 0,94) (Figura 3) y el subgrupo cuyo estado EGFR no fue evaluado (n = 405; HR = 0,77; IC de 95% = 0,61 – 0,98) (Figura 5), pero aparentemente no tenía efecto en la sobrevida del subgrupo EGFR negativo (n = 141; HR = 0,93; IC de 95% = 0,63 – 1,36) (Figura 4). Sin embargo, los intervalos de confianza para el EGFR de los subgrupos positivo, negativo y no evaluado de los pacientes NSCLC son amplios y se superponen, de modo tal que no se puede excluir el beneficio de la sobrevida en el subgrupo EGFR negativo, debido al tratamiento con Tarceva.

Para el subgrupo de los pacientes NSCLC que nunca habían fumado, aparentemente, el estado EGFR también predecía el beneficio de sobrevida con Tarceva. Los pacientes que nunca habían fumado y eran EGFR positivo tenían un beneficio de sobrevivencia prolongado (n = 41; HR = 0,28; IC de 95% = 0,13 – 0,61). Los pacientes EGFR negativo que nunca habían fumado eran muy pocos como para sacar una conclusión.

Se observaron las respuestas tumorales en todos los subgrupos EGFR: 11,3 % en el subgrupo EGFR positivo; 9,5 % en el subgrupo EGFR no evaluado y 3,8 % en el subgrupo EGFR negativo. La mejoría de la sobrevida sin progresión de la enfermedad se demostró en el subgrupo EGFR positivo (HR = 0,49; IC de 95% = 0,35 – 0,68), el subgrupo EGFR no evaluado (HR = 0,60; IC de 95% = 0,47 – 0,75), pero en el subgrupo EGFR negativo no fue tan determinante (HR = 0,80; IC de 95% = 0,55 – 1,16).

NUREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

Figura 3. Sobrevida en el subgrupo EGFR positivo.

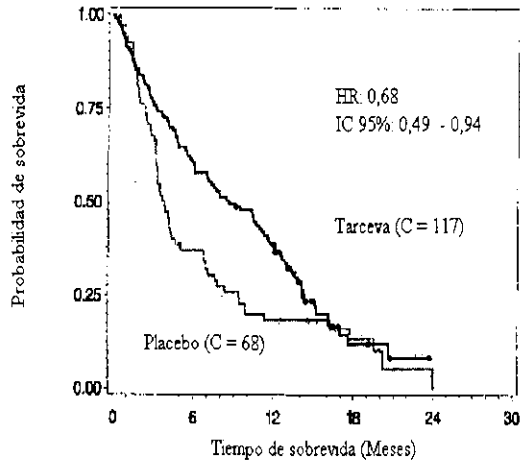


Figura 4. Sobrevida en los pacientes EGFR negativo.

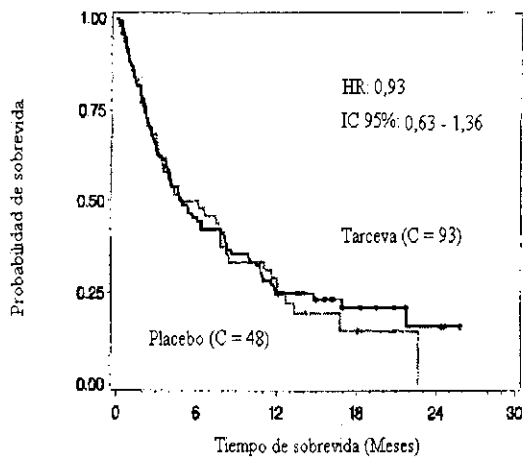
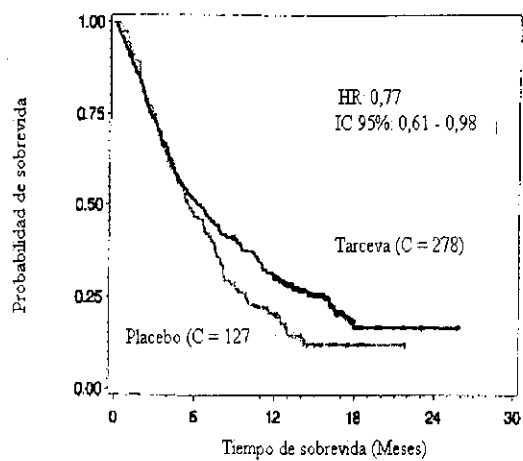


Figura 5. Sobrevida en los pacientes EGFR no evaluado.

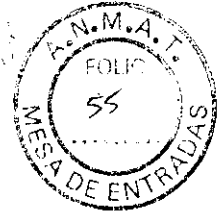


*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
ANURKA A. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

*[Handwritten signature]*  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

545



### ***NSCLC – Tarceva administrado en forma simultánea con la quimioterapia***

Los resultados de dos ensayos multicéntricos, controlados con placebo, aleatorios en más de 1.000 pacientes, llevados a cabo en pacientes de primera línea con NSCLC localmente avanzado o metastásico no demostraron beneficios clínicos mediante la administración concomitante de Tarceva con quimioterapia a base de platino [carboplatino y paclitaxel (Tarceva, n = 526) o gemcitabina y cisplatino (Tarceva, n = 580)].

### ***Cáncer de páncreas – Tarceva administrado en forma simultánea con gemcitabina***

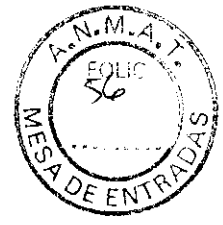
La eficacia y la seguridad de Tarceva en combinación con gemcitabina, como tratamiento de primera línea, se evaluó en un ensayo aleatorio, a doble-ciego, controlado con placebo en 569 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Los pacientes fueron distribuidos al azar 1:1 para recibir diariamente 100 mg o 150 mg de Tarceva o placebo en un esquema posológico continuo más gemcitabina IV [1.000 mg/m<sup>2</sup>, Ciclo 1 – Días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; Ciclo 2 y ciclos subsiguientes – Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas (*véase el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas*)]. Tarceva o el placebo se tomaba diariamente por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. El parámetro principal fue la sobrevida y los parámetros secundarios incluían el índice de respuesta y la sobrevida sin progresión (PFS) de la enfermedad. También se examinó la duración de la respuesta y la función de la expresión tumoral de la EGFR en la sobrevida. El estudio se llevó a cabo en 18 países. Se distribuyó al azar un total de 285 pacientes para recibir gemcitabina más Tarceva: 261 pacientes en la serie con 100 mg y 24 pacientes en la serie con 150 mg y 284 pacientes para recibir gemcitabina más placebo: 260 pacientes en la serie con 100 mg y 24 pacientes en la serie con 150 mg. Los pacientes tratados en el grupo con 150 mg fueron demasiado pocos como para poder sacar conclusiones.

La Tabla 3 se resume las características demográficas y de la enfermedad de la población del estudio que fue distribuida al azar para recibir 100 mg de Tarceva más gemcitabina o placebo más gemcitabina. Las características iniciales tanto demográficas como de la enfermedad fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, si no fuera por una proporción ligeramente superior de mujeres en el grupo tratado con Tarceva (51%), en comparación con el grupo que recibía el placebo (44%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la distribución al azar en cada grupo fue de 1 mes, aproximadamente. La mayoría de los pacientes presentaban metástasis al ingresar al estudio, como manifestación inicial del cáncer de páncreas. Aproximadamente, 1/4 de los pacientes (136/521) tenía caracterizado el estado de la expresión de EGFR.

ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 26.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

53



**Tabla 3.** Características demográficas y de la enfermedad: Serie con 100 mg.

Características	Tarceva + gemcitabina (n = 261)	Placebo + gemcitabina (n = 260)
	n (%)	n (%)
Sexo		
Femenino	134 (51)	114 (44)
Masculino	127 (49)	146 (56)
Edad (años)		
< 65	136 (52)	138 (53)
≥65	125 (48)	122 (47)
Raza		
Blanca	225 (86)	231 (89)
Negra	8 (3)	5 (2)
Asiática	20 (8)	14 (5)
Otras	8 (3)	10 (3)
Estado general de ECOG*		
0	82 (31)	83 (32)
1	134 (51)	132 (51)
2	44 (17)	45 (17)
Desconocidos*	1 (<1)	0 (0)
Estado basal de la enfermedad*	-----	-----
Localmente avanzada	61 (23)	63 (24)
Metástasis distante	200 (77)	197 (76)

\* Desconocidos, incluye las respuestas de "desconocidos" y ausentes.

\*\* La distribución del factor de estratificación, según la documentación basal; difiere ligeramente de los valores informados al momento de la distribución al azar.

Los resultados del estudio se detallan en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Resultados de eficacia: Serie con 100 mg.

	Tarceva + Gemcitabina	Placebo + Gemcitabina	Indice de riesgo (1)	IC 95%	Valor-p
Sobrevida	Mediana 6,4 meses 250 muertos	Mediana 6,0 meses 254 muertos	0,81	0,68-0,97	0,028 (2)
Sobrevida de 1 año	23,8 %	19,4 %	-	-	-
Sobrevida sin progresión de la enfermedad	Mediana 3,8 meses 225 episodios	Mediana 3,5 meses 232 episodios	0,76	0,64-0,92	0,006 (2)
Respuesta tumoral (CR + PR)	8,6 %	7,9 %	-	-	0,87 (3)
Duración de la Respuesta	Mediana 23,9 semanas	Mediana 23,3 semanas	-	-	-

(1) Modelo de regresión de Cox con las siguientes variantes: Estado general de ECOG y nivel de la enfermedad.

(2) Prueba de Log-Rank bilateral estratificada por el estado general de ECOG y nivel de la enfermedad.

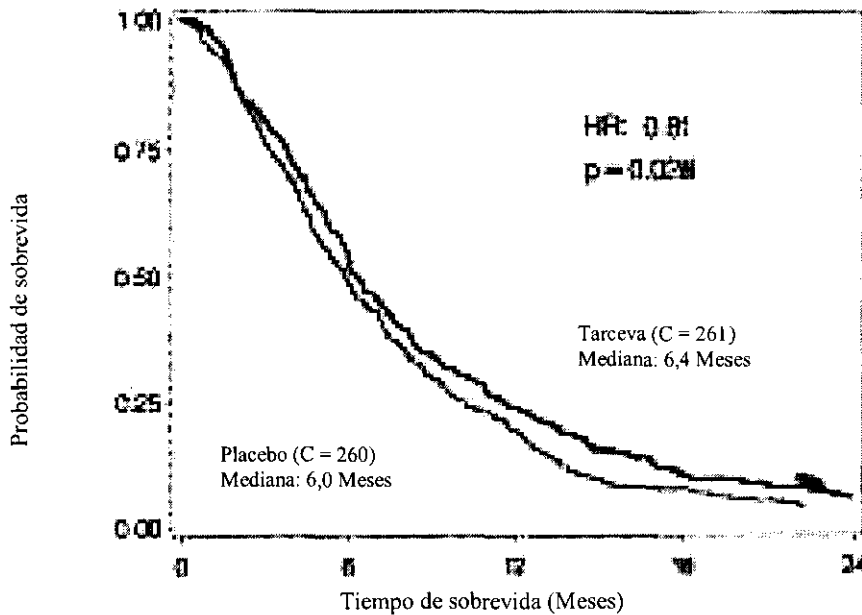
(3) Prueba exacta de Fisher bilateral.

ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

La sobrevida se evaluó en la población con intención de tratar. La Figura 6 representa las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global en la serie con 100 mg. Los análisis de sobrevida primaria y PFS fueron la prueba de Log-Rank bilateral estratificada por el estado general de ECOG y el nivel de la enfermedad.

**Figura 6.** Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global: Serie con 100 mg.



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

En una serie de análisis del subgrupo univariable exploratorio, tanto los factores de estratificación basales y los correspondientes al momento de la distribución al azar así como también la intensidad del dolor por puntaje análogo visual, el estado de EGFR, sexo, edad, raza y quimioterapias previas, todos los HR del grupo del estudio con Tarceva más gemcitabina en relación con el grupo placebo más gemcitabina fueron inferiores o iguales a 1,0 indicando la compatibilidad de todos los grupos de pacientes. Sin embargo, el beneficio de erlotinib en pacientes con índice de intensidad del dolor >20, mujeres, localmente avanzado, edad  $\geq 65$  años y estado general 0 ó 1 fue incierto.

ANILREA LUMARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 48.139.067  
FARMACÉUTICA

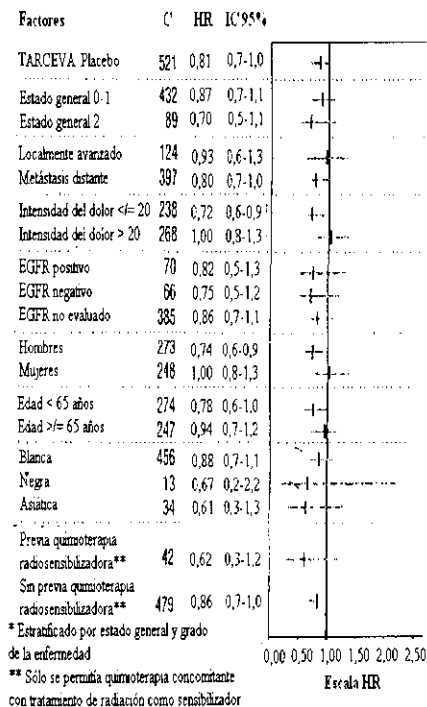
ANA MARTA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



5453



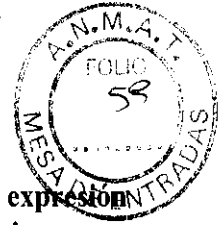
**Figura 7.** Índice de riesgo (HR) de sobrevida (Tarceva : Placebo) en los subgrupos, de acuerdo con las características pretratamiento: Serie con 100 mg



**Nota:** El índice de riesgo univariable (HR) se representa para los fallecimientos en los pacientes que recibían tratamiento con Tarceva más gemcitabina, en relación con los pacientes del grupo que recibía placebo más gemcitabina, el intervalo de confianza del 95% (IC) para el HR y el tamaño de la muestra (C) en cada subgrupo. La marca punteada sobre la barra horizontal representa el HR y la longitud de la barra horizontal representa al intervalo de confianza del 95%. La marca punteada a la izquierda de la línea vertical corresponde a un HR inferior a 1,00 e indica que la sobrevida es mejor en el grupo del estudio con Tarceva, en comparación con el grupo placebo en ese subgrupo. Sólo se permitía la quimioterapia aplicada en forma concomitante con la radioterapia como radiosensibilizador.

*[Handwritten Signature]*  
 ANA MARIA MARTINEZ  
 DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 6.075.680  
 FARMACEUTICA

*[Handwritten Signature]*  
 ANA MARIA MARTINEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA



**Relación de los resultados del ensayo de cáncer de páncreas con el estado de la expresión de la proteína EGFR, según se determinó mediante los estudios inmunohistoquímicos**

El análisis del impacto del estado de expresión de la EGFR sobre el efecto del tratamiento en la evolución clínica es limitado, porque el estado de la EGFR se identificó sólo en 136 pacientes del estudio (26%) en la serie con 100 mg. No había diferencias significativas en las características del paciente o de la enfermedad entre los pacientes cuyos resultados se conocían y los pacientes cuyos resultados se desconocían, indicando que la población en estudio era una muestra representativa. La expresión EGFR se determinó usando el equipo pharmDx™ de EGFR. En contraste con el corte de 1% especificado en las instrucciones del equipo pharmDx, se define como estado de la expresión de la EGFR positivo, cuando por lo menos el 10% de células se colorean para EGFR. El equipo pharmDx todavía no ha sido validado para su uso en cáncer de páncreas.

Los resultados de la sobrevida con el tratamiento de Tarceva más gemcitabina, comparados con los del tratamiento con gemcitabina sola por medio del estado EGFR, fueron los siguientes: subgrupo EGFR positivo (n = 70; HR = 0,82; IC 95% = 0,50-1,32) (Figura 8); subgrupo EGFR negativo (n = 66; HR = 0,75; IC 95% = 0,46-1,23) (Figura 9) y el subgrupo cuyo estado EGFR no fue evaluado (n = 385; HR = 0,86; IC 95% = 0,70-1,05) (Figura 10). Los intervalos de confianza para cada subgrupo son amplios y se superponen, pero ninguno de los valores-p alcanzó a tener importancia estadística.

Se observó una respuesta tumoral en todos los subgrupos de EGFR en los pacientes que recibieron tratamiento con Tarceva más gemcitabina: 5% en el subgrupo EGFR positivo, 9,7% en el subgrupo EGFR negativo y 9,2% en el subgrupo cuyo estado EGFR no fue evaluado.

*[Handwritten signature]*  
 ANA MARIA MANGARIDE  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I. 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

*[Handwritten signature]*  
 ANA MARIA MARTINEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA

5433

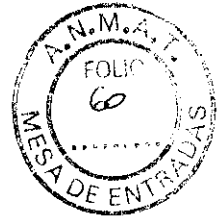


Figura 8. Sobrevida en los pacientes EGFR positivo: Serie con 100 mg.

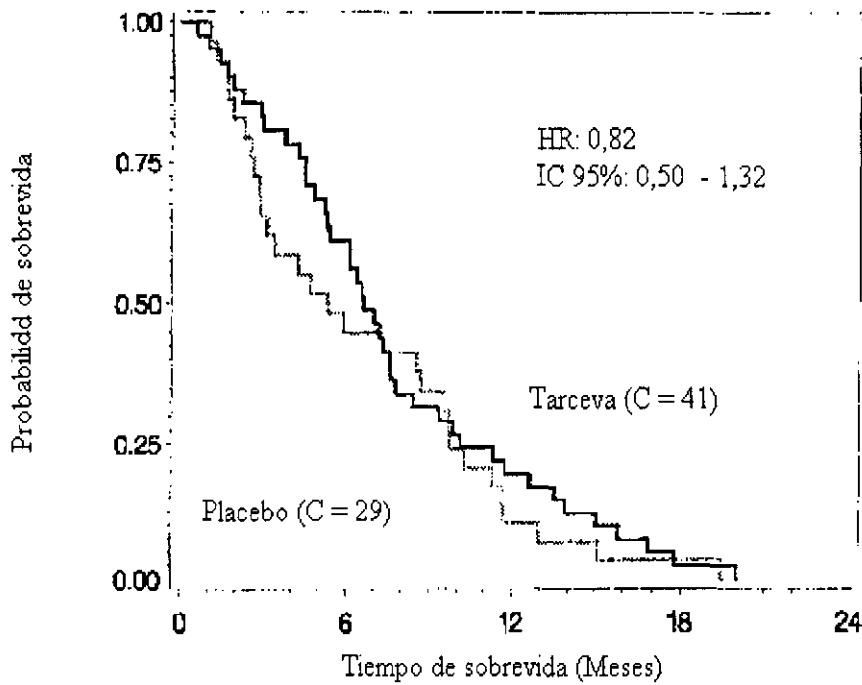
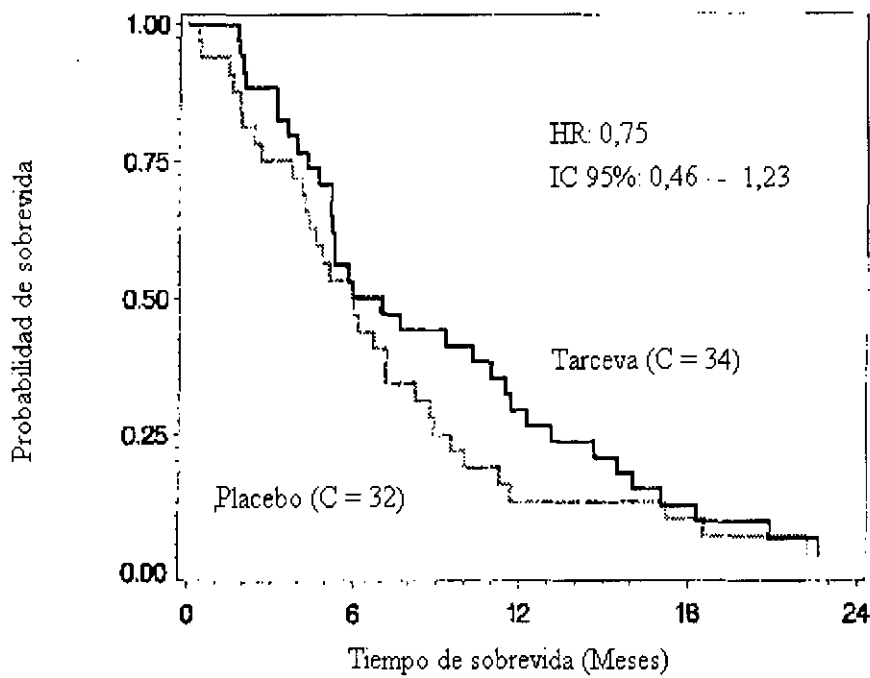
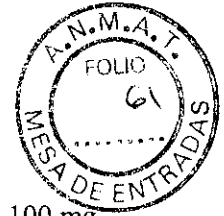


Figura 9. Sobrevida en los pacientes EGFR negativo: Grupo de 100 mg.

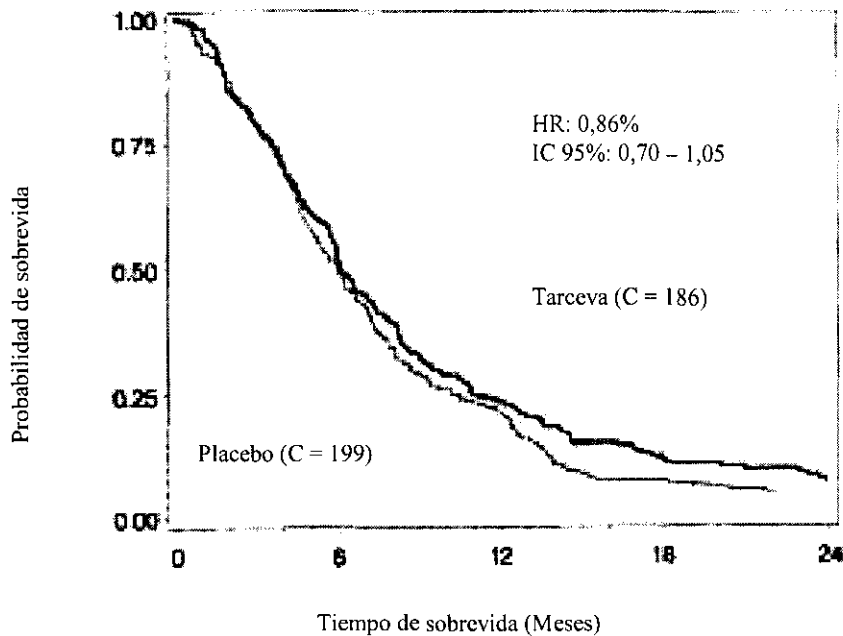


ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



**Figura 10.** Sobrevida en los pacientes cuyo estado EGFR no fue evaluado: Serie con 100 mg.



## Posología y formas de administración

### *Cáncer pulmonar a células no pequeñas*

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

### *Cáncer de páncreas*

La dosis diaria recomendada de 100 mg de Tarceva 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*). El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable.

### *Modificaciones de la dosis*

En los pacientes que presenten síntomas respiratorios agudos de reciente aparición o un empeoramiento de los síntomas, tales como disnea, tos o fiebre, se deberá interrumpir el tratamiento con Tarceva hasta establecer el diagnóstico. Si se diagnosticara neumopatía intersticial (ILD) se deberá interrumpir la administración de Tarceva y, si fuera necesario, se deberá establecer el tratamiento correspondiente (*véase Precauciones y advertencias*).

FRANCISCA MARTÍNEZ  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARÍA MARTÍNEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

545



Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Es probable que se deba reducir o interrumpir transitoriamente la dosis de loperamida a los pacientes con diarrea severa que no responden al tratamiento o se deshidratan. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.

Cuando sea necesario reducir la dosis, se podrá implementar una disminución escalonada a razón de 50 mg por vez.

Si se presentara alguna reacción adversa severa, se deberá tomar en consideración la reducción de la dosis de los pacientes tratados en forma simultánea, con un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4, entre otros: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, etc.

El tratamiento anterior con rifampicina, el inductor de CYP3A4, redujo el ABC de erlotinib en aproximadamente dos tercios. Se deberán tomar en consideración los tratamientos alternativos que carezcan de la actividad inductora de la CYP3A4; si no se dispusiera de un tratamiento alternativo, se tendrá en cuenta una dosis superior a los 150 mg. Si al hacer el ajuste se aumenta la dosis de Tarceva, será preciso reducirla después de la suspensión de la rifampicina o de cualquiera de los otros inductores. Entre otros inductores de la CYP3A4 se incluye a la rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, etc, que en la medida de lo posible también deberían evitarse (*véanse Precauciones y advertencias e Interacciones*).

Erlotinib se metaboliza en el hígado y se elimina por excreción biliar; por consiguiente, se debe ser sumamente prudente cuando se administre Tarceva a los pacientes con insuficiencia hepática. Si se presentaran reacciones adversas severas, se deberá tomar en cuenta la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Tarceva (*véanse Características farmacológicas- Propiedades, Precauciones y advertencias y Reacciones adversas*).

### **Contraindicaciones**

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

### **Precauciones y advertencias**

#### ***Advertencias***

#### ***Toxicidad pulmonar***

Casos raros de neumopatía intersticial (ILD), algunos con desenlace fatal se han señalado en pacientes tratados con Tarceva por cáncer pulmonar a células no pequeñas, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado. En el estudio aleatorio con agente único del NSCLC (*véase Estudios clínicos*), la incidencia de episodios tipo ILD (0,8%) fue igual tanto en el grupo tratado con Tarceva como en el grupo con placebo.

ANDREA MARGARIDA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA



En el estudio sobre cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina (*véase Estudios clínicos*), la incidencia de episodios tipo ILD fue de 2,5% en el grupo de Tarceva más gemcitabina contra 0,4% en el grupo placebo más gemcitabina.

La incidencia global de los episodios tipo ILD en aproximadamente los 4.900 pacientes tratados con Tarceva de todos los estudios fue aproximadamente de 0,7%, incluyendo los estudios no controlados y los estudios con quimioterapia concomitante. En los pacientes que se sospechaba la presencia de episodios tipo ILD, se incluye neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, neumopatía intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda e infiltración pulmonar. Los síntomas comenzaron desde el quinto día, hasta en el lapso de los 9 meses posteriores (mediana 39 días) a la iniciación del tratamiento con Tarceva. En los ensayos sobre cáncer pulmonar, la mayoría de los casos se asociaba con factores que confundían o influían sobre el diagnóstico, tales como la quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, neumopatía del parénquima pulmonar preexistente, neumopatía metastásica o infecciones pulmonares.

En los casos que se produzca la aparición de nuevos síntomas respiratorios agudos o el empeoramiento inexplicable de estos síntomas, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir el tratamiento con Tarceva hasta establecer el diagnóstico con precisión. Si se diagnosticara una neumopatía intersticial, se debe suspender la administración de Tarceva y, si fuera necesario, se establecerá el tratamiento apropiado (*véanse Reacciones adversas, y Posología y formas de administración*).

#### ***Infarto de miocardio/isquemia***

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, seis pacientes (incidencia de 2,3%) del grupo Tarceva/gemcitabina desarrollaron infarto de miocardio/isquemia y uno de ellos falleció como consecuencia de un infarto de miocardio, comparado con el grupo placebo/gemcitabina en donde 3 pacientes (incidencia 1,2%) desarrollaron infarto de miocardio y uno de ellos también falleció, a causa de esta enfermedad.

#### ***Accidente cerebrovascular***

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, seis pacientes (incidencia 2,3%) del grupo Tarceva/gemcitabina desarrollaron accidentes cerebrovasculares, uno de ellos resultó ser hemorrágico y fue el único con desenlace fatal, comparado con el grupo placebo/gemcitabina donde no se registraron casos de accidentes cerebrovasculares.

#### ***Anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia***

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, dos pacientes del grupo Tarceva/gemcitabina desarrollaron anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia (incidencia 0,8%). Los dos pacientes mencionados habían recibido Tarceva/gemcitabina en forma simultánea, en comparación con el grupo placebo/gemcitabina donde no se registraron casos de esta afección.

ANDREA N. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 33.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



### ***Embarazo, categoría D***

En los estudios realizados en conejos, los efectos tóxicos de erlotinib que afectaron a las madres, asociados con letalidad embriofetal y abortos, se produjeron con concentraciones plasmáticas que superaban aproximadamente tres veces las indicadas en el ser humano (ABC con dosis diaria de 150 mg), pero no se observaron aumentos en la incidencia de la letalidad embriofetal ni en la de abortos cuando se les administró a los conejos y las ratas durante el período de organogénesis, para obtener concentraciones plasmáticas aproximadamente iguales a las indicadas en los seres humanos, sobre la base del ABC. Sin embargo, las ratas hembras tratadas con 30 mg/m<sup>2</sup>/día o 60 mg/m<sup>2</sup>/día (entre 0,3 y 0,7 veces la dosis clínica de erlotinib, sobre la base mg/m<sup>2</sup>), antes del apareamiento y durante la primera semana de preñez tuvieron un aumento de resorciones inmediatas que produjeron una disminución de la cantidad de fetos vivos. Sin embargo, no se observaron efectos teratogénicos en los conejos ni en las ratas.

Aún no se han llevado a cabo los estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que reciban tratamiento con Tarceva; por lo tanto, se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento con Tarceva. Las mujeres deberán adoptar medidas anticonceptivas eficaces durante todo el tratamiento, así como también durante un período de por lo menos dos semanas después de su finalización. Este tratamiento sólo se continuará administrando a la mujer embarazada en aquellos casos en que el beneficio terapéutico potencial para la madre supere ampliamente el riesgo que implica para el feto. En caso de que Tarceva se use durante el embarazo, la paciente deberá evaluar tanto el riesgo potencial del feto como el de la pérdida del embarazo.

### ***Lactancia***

Aún se desconoce si erlotinib se excreta en la leche materna humana. En consecuencia, teniendo en cuenta que muchos otros fármacos se excretan en la leche materna humana y considerando que todavía no se ha estudiado el riesgo potencial de los efectos de Tarceva en los lactantes, es conveniente desaconsejar la lactancia materna durante el tratamiento con Tarceva.

### ***Precauciones***

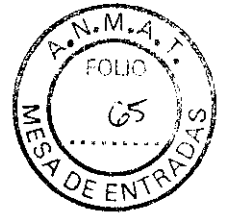
#### ***Hepatotoxicidad***

Se ha observado el aumento asintomático en las transaminasas hepáticas de los pacientes tratados con Tarceva; por lo tanto, se debe realizar la evaluación periódica de la función hepática, tomando en cuenta las transaminasas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. Se deberá considerar la reducción de la dosis si aparecieran alteraciones graves de la función hepática (*véase Reacciones adversas*).

ANILISA M. MARGARITA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

5453



### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

La evidencia *in vivo* e *in vitro* indica que erlotinib se metaboliza principalmente en el hígado; por consiguiente, puede aumentar la exposición a erlotinib en los pacientes con insuficiencia hepática (*véanse Características farmacológicas-Propiedades, y Posología y formas de administración*).

### ***Perforación gastrointestinal***

Los pacientes que reciben Tarceva tienen un riesgo incrementado de desarrollar perforación gastrointestinal, raramente observada (que incluyó algunos casos con desenlace fatal). Los pacientes que reciben en forma simultánea agentes angiogénicos, AINEs, y/o quimioterapia basada en taxanos o que tienen antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular corren mayor riesgo. Tarceva debe ser suspendido en forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal (*véase Reacciones adversas*).

### ***Trastornos cutáneos exfoliativos y bullosos***

Se han notificado afecciones cutáneas exfoliativas, bullosas, con ampollas, incluyendo casos muy raros sugerentes de síndrome de Stevens-Johnson/nécrólisis epidérmica tóxica que resultaron fatales en algunos casos (*véase Reacciones adversas*). El tratamiento con Tarceva debe ser interrumpido o discontinuado si el paciente desarrolla afecciones exfoliativas, bullosas, con ampollas.

### ***Trastornos oculares***

Casos muy raros de perforación de la córnea o ulceración han sido comunicados durante el empleo de Tarceva. Otros trastornos oculares que incluyen crecimiento anormal de las pestañas, keratoconjuntivitis sicca o queratitis se han observado con el tratamiento con Tarceva, los cuales constituyen también factores de riesgo para perforación de la córnea/ulceración. La terapia con Tarceva debe ser interrumpida o discontinuada si los pacientes presentan trastornos oculares agudos/empeoramiento, tales como dolor ocular (*véase Reacciones adversas*).

### ***Interacciones***

Tarceva tiene un potencial para interacciones medicamentosas clínicamente significativas (*véase Interacciones*).

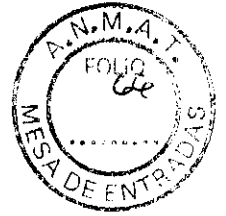
### ***Índice internacional normalizado elevado y hemorragias ocasionales***

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

ANDREA EL MARGÁRIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA





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

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

### ***Empleo en pediatría***

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

### ***Empleo en geriatría***

Del total de los pacientes que participaron en el ensayo aleatorio del NSCLC, el 62% era menor de 65 años de edad, mientras que el 38% tenía 65 años de edad o era mayor. El beneficio de la sobrevida se mantuvo en los dos grupos de tratamiento (*véase Estudios clínicos*). En el estudio sobre cáncer de páncreas, el 53% de los pacientes era menor de 65 años de edad, mientras que el 47% tenía 65 años de edad o era mayor. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes menores y mayores de uno u otro estudio. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y/o operar maquinarias***

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

### ***Información para los pacientes***

Los pacientes deberán requerir inmediatamente asesoramiento médico, si presentaran alguno de los siguientes signos o síntomas (*véanse Precauciones y advertencias, Reacciones adversas, y Posología y formas de administración*):

- Diarrea, náuseas, anorexia o vómitos severos o persistentes.
- Aparición o empeoramiento inexplicable de disnea o tos.
- Irritación ocular.

Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento con Tarceva (*véase Embarazo*).

ANDREA M. MARGÁRIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

## Reacciones adversas

La evaluación de la seguridad de este medicamento se basa sobre 856 pacientes con cáncer que recibieron monoterapia con Tarceva, 308 pacientes que recibieron 100 ó 150 mg de Tarceva más gemcitabina y 1.228 pacientes que fueron tratados en forma simultánea con Tarceva y otras quimioterapias. Se informaron episodios serios, incluyendo desenlaces fatales en pacientes que recibían Tarceva para el tratamiento del NSCLC, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado (*véanse Precauciones y advertencias, y Posología y formas de administración*).

### *Cáncer pulmonar a células no pequeñas*

En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas, según el Grado de NCI-CTC (versión 2.0) independientemente de su causalidad, que se presentaron al menos en 10% de los pacientes tratados con dosis de 150 mg del agente único Tarceva y, por lo menos, con una frecuencia 3% superior a la del grupo placebo del ensayo aleatorio de pacientes con NSCLC.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron 150 mg de Tarceva, como agente único, fueron erupción cutánea y diarrea. Estos efectos adversos fueron de Grados 3/4 y se presentaron, respectivamente, en 9% y 6% de los pacientes tratados con Tarceva. El 1% de los pacientes tratados con Tarceva debieron interrumpir el estudio, a causa de la erupción cutánea y la diarrea. El 6 y el 1% de los pacientes necesitaron una reducción de la dosis como consecuencia de estos efectos adversos, respectivamente. La mediana de tiempo para la aparición de la erupción cutánea fue de 8 días y para la aparición de la diarrea de 12 días.

**Tabla 5.** Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas tratados con Tarceva, como agente único (distribución aleatoria 2:1 entre Tarceva y placebo)

Grado de NCI CTC	150 mg de Tarceva n = 485			Placebo n = 242		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
<b>Término preferido MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Erupción cutánea	75	8	<1	17	0	0
Diarrea	54	6	<1	18	<1	0
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Fatiga	52	14	4	45	16	4
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Infección	24	4	0	15	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Piel seca	12	0	0	4	0	0
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1

Las alteraciones en las pruebas de la función hepática que se observaron en los pacientes tratados con 150 mg de Tarceva, como único agente, incluyeron: valores elevados en la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina. Estos incrementos fueron principalmente transitorios o estaban asociados con la metástasis hepática. Se registraron incrementos en la ALT de Grado 2 ( $>2,5 - 5,0 \times \text{ULN}$ ), respectivamente en el 4% y  $<1\%$  de los pacientes tratados con Tarceva y placebo. No se observaron incrementos de Grado 3 ( $>5,0 - 20,0 \times \text{ULN}$ ) en los pacientes tratados con Tarceva. Se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción de Tarceva, si aparecieran alteraciones graves de la función hepática (véase *Posología y formas de administración*).

### **Cáncer de páncreas**

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas, según el Grado de NCI-CTC (versión 2.0) independientemente de su causalidad, que se presentaron por lo menos en 10% de los pacientes tratados con 100 mg de Tarceva más gemcitabina en el ensayo aleatorio de los pacientes con cáncer de páncreas.

Las reacciones adversas más comunes entre los pacientes con cáncer de páncreas que recibieron 100 mg de Tarceva más gemcitabina fueron: fatiga, erupción cutánea, náuseas, anorexia y diarrea. En el grupo de Tarceva más gemcitabina, los casos de erupción cutánea y diarrea de Grados 3/4 se notificaron en el 5% de los pacientes tratados con Tarceva más gemcitabina. La mediana de tiempo para la aparición de la erupción cutánea y la diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente.

A causa de la erupción cutánea y la diarrea fue necesario reducir la dosis en el 2% de los pacientes y además se debió interrumpir el estudio en el 1% de los pacientes que recibían Tarceva más gemcitabina. La serie de pacientes tratados con 150 mg se asoció con un índice más elevado de determinadas reacciones adversas específicas, inclusive de reacciones cutáneas, en cuyo caso fue necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con mayor frecuencia.

**Tabla 6.** Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con cáncer de páncreas tratados con Tarceva: Serie con 100 mg.

Grado NCI-CTC	Tarceva + Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV n = 259			Placebo + Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV n = 256		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
<b>Término preferido MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Erupción cutánea	69	5	0	30	1	0
Náuseas	60	7	0	58	7	0
Anorexia	52	6	$<1$	52	5	$<1$
Diarrea	48	5	$<1$	36	2	0
Dolor abdominal	46	9	$<1$	45	12	$<1$

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 15.139.067  
FARMACEUTICA

ANA MARÍA MARTÍNEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

**Tabla 6.** Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con cáncer de páncreas tratados con Tarceva: Serie con 100 mg. (Continuación).

Grado NCI-CTC	Tarceva + Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV n = 259			Placebo + Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV n = 256		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
<b>Término preferido MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Vómitos	42	7	<1	41	4	<1
Pérdida de peso	39	2	0	29	<1	0
Infección	39	13	3	30	9	2
Edema	37	3	<1	36	2	<1
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Constipación	31	3	1	34	5	1
Dolor óseo	25	4	<1	23	2	0
Disnea	24	5	<1	23	5	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Mialgia	21	1	0	20	<1	0
Depresión	19	2	0	14	<1	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Tos	16	0	0	11	0	0
Vértigo	15	<1	0	13	0	<1
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
Insomnio	15	<1	0	16	<1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Ansiedad	13	1	0	11	<1	0
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

\*Incluye todos los términos preferidos de MedDRA en las infecciones y clase de infestaciones del sistema orgánico

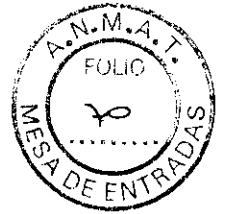
En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, 10 pacientes del grupo Tarceva más gemcitabina desarrollaron trombosis venosa profunda (incidencia: 3,9%), en comparación con 3 pacientes del grupo placebo más gemcitabina que desarrollaron trombosis venosa profunda (incidencia: 1,2%). La incidencia global de episodios trombóticos de Grados 3 y 4, incluyendo la trombosis venosa profunda, fue similar en los dos grupos de tratamiento: 11% para Tarceva más gemcitabina y 9% para placebo más gemcitabina.

No se detectaron diferencias entre el grupo Tarceva más gemcitabina y el grupo placebo más gemcitabina, en cuanto a las toxicidades de Grados 3 o 4 según las pruebas hematológicas de laboratorio.

ANDREA S. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

5453



Los efectos adversos severos ( $\geq$ Grado 3 de NCI CTC) en el grupo Tarceva más gemcitabina con incidencia menor del 5% incluían: síncope, arritmias, íleo, pancreatitis; anemia hemolítica, inclusive anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, infarto de miocardio/isquemia; accidentes cerebrovasculares, inclusive hemorragia cerebral e insuficiencia renal (véase *Precauciones y advertencias*).

Después de la administración de Tarceva más gemcitabina se han observado alteraciones en los valores de la función hepática en las pruebas de laboratorio, incluyendo valores elevados de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina en los pacientes con cáncer de páncreas. En la Tabla 7 se detallan las anomalías más severas de la función hepática desarrolladas de Grado NCI-CTC. Si se presentaran alteraciones graves de la función hepática, se deberá considerar la posibilidad de una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Tarceva (véase *Posología y formas de administración*).

**Tabla 7.** Alteraciones en las pruebas de la función hepática del Grado NCI-CTC más grave en los pacientes con cáncer de páncreas tratados con Tarceva: Serie con 100 mg.

Grado NCI -CTC	Tarceva + Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV n = 259			Placebo + Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV n = 256		
	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Bilirrubina	17%	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

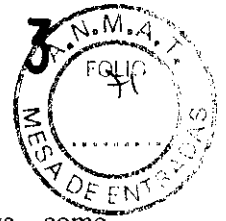
### *Indicaciones para el NSCLC y el cáncer de páncreas*

Casos de hemorragia gastrointestinal se han informado en forma frecuente (incluyendo algunos casos fatales) algunos asociados con la administración concomitante de warfarina o AINEs (véase *Interacciones*). Estas reacciones adversas se informaron como hemorragia de úlcera péptica, gastritis, úlceras gastroduodenales, hematemesis, hematoquecia, melena y hemorragia a causa de posible colitis (véase *Precauciones y advertencias*). También se informaron casos de epistaxis de Grado 1 en los ensayos clínicos con agente único, tanto sobre el NSCLC así como también el cáncer de páncreas.

Ocasionalmente, se han informado casos de conjuntivitis y queratitis de Grado 3 del NCI-CTC en pacientes que recibían tratamiento con Tarceva en los ensayos clínicos sobre el NSCLC y el cáncer de páncreas. Además, también pueden presentarse ulceraciones en la córnea (véase *Precauciones y advertencias*).

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

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



En general, no se observaron diferencias notables en la seguridad de Tarceva, como monoterapia o en combinación con gemcitabina, que se pudieran distinguir entre mujeres y hombres o entre los pacientes menores y mayores de 65 años. Al parecer, la seguridad de Tarceva es similar en los pacientes de raza blanca y asiática (*véase Precauciones y advertencias*).

Raramente se han notificado perforaciones gastrointestinales (en menos de 1% de los pacientes) con el tratamiento con Tarceva, en algunos casos con desenlace fatal (*véase Precauciones y advertencias*).

Muy raramente se han comunicado ulceraciones o perforaciones de la córnea en pacientes que recibían tratamiento con Tarceva (*véase Precauciones y advertencias*). También se ha informado con frecuencia queratitis y conjuntivitis.

Crecimiento anormal de las pestañas: se ha informado sobre pestañas en crecimiento, crecimiento excesivo y espesamiento de las pestañas (*véase Reacciones adversas*).

Muy frecuentemente se ha informado rash en pacientes que reciben Tarceva y en general se manifiesta como rash papulopustular y eritematoso leve o moderado, el cual puede presentarse o empeorar en áreas expuestas al sol. Para los pacientes expuestos al sol, puede ser aconsejable llevar ropa protectora y/o utilizar pantalla solar (que contenga minerales, por ejemplo).

Fisuras cutáneas, la mayoría no serias, fueron comunicadas frecuentemente y en la mayor parte de los casos se asociaron con rash y piel seca.

Raramente se han observado otras reacciones cutáneas leves, tales como hiperpigmentación (en menos de 1% de los pacientes).

Se han comunicado afecciones cutáneas bullosas, con ampollas, y exfoliativas, incluyendo casos muy raros sugerentes de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, las cuales en algunos casos tuvieron desenlace fatal (*véase Precauciones y advertencias*).

## Interacciones

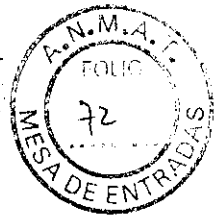
El tratamiento simultáneo con ketoconazol, el potente inhibidor de la CYP3A4 aumenta el ABC de erlotinib en aproximadamente dos tercios. Deberá tenerse precaución en aquellos casos en que se administre Tarceva en forma concomitante con ketoconazol o alguno de los potentes inhibidores de la CYP3A4, entre otros: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO) y voriconazol, etc. (*véase Posología y formas de administración*).

Dado que el tratamiento previo con el inductor de la rifampicina CYP3A4 disminuía aproximadamente dos tercios el ABC de erlotinib, se deberá tomar en consideración el tratamiento alternativo con agentes sin actividad inductora de la CYP3A4. Si no se contara con una terapia alternativa, se deberá considerar el uso de una dosis de Tarceva superior a 150 mg en los pacientes con NSCLC y una superior a los 100 mg en aquellos con cáncer de páncreas. Si al realizar el ajuste se aumenta la dosis de Tarceva, será necesario reducirla tras la suspensión de la rifampicina o de cualquiera de los otros inductores, entre los que se incluye a la rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan (*véase Posología y formas de administración*).

ANABELA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

5453



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

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

### **Sobredosificación**

Se ha demostrado la tolerancia de la dosis oral única de Tarceva hasta 1.000 mg en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer. La administración reiterada de 200 mg de Tarceva dos veces al día, como único agente, fue mal tolerada por los sujetos sanos al cabo de pocos días de iniciado el tratamiento.

Sobre la base de los resultados obtenidos en los estudios realizados, se ha demostrado que una dosis superior a la recomendada puede provocar una incidencia inaceptable de reacciones adversas graves, tales como diarrea, erupción cutánea y un aumento en los niveles de las transaminasas hepáticas (*véase Posología y formas de administración*). En caso de sospechar una sobredosis, se aconseja suspender la administración de Tarceva, estableciendo al mismo tiempo un tratamiento sintomático adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A.G. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Este producto no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**Conservar a temperatura inferior a 30°C.**

**Nota:** “Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

### **Presentación**

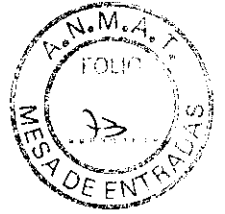
Comprimidos recubiertos de 25 mg	envase con 30
Comprimidos recubiertos de 100 mg	envase con 30
Comprimidos recubiertos de 150 mg	envase con 30

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

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

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

5453





**Fabricado bajo licencia de:** F. Hoffmann-La Roche Ltd,  
Basilea, Suiza

**Por:** Schwarz Pharma Manufacturing Inc,  
Seymour, Indiana, USA

**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:* Junio de 2010

  
LUIS A. CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA