República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-47-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-6130-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-6130-18-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 25 mg, 100 mg Y 150 mg; aprobada por Certificado N° 52.609.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TARCEVA / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 25 mg, 100 mg Y 150 mg, el nuevo proyecto

de prospecto obrante en el documento IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-35160884-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.609, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-6130-18-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.14 14:21:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.14 14:21:37 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN
PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Tarceva®
Erlotinib
Roche

Comprimidos recubiertos

Industria suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

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

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

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico.

Indicaciones

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

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

La monoterapia con Tarceva está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas)*. En pacientes con tumores sin mutaciones activadoras de EGFR, Tarceva está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.

Se debería considerar los factores asociados con el aumento de la sobrevida cuando se prescriba Tarceva.

No se ha demostrado beneficio en la sobrevida u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores con expresión negativa para el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) por diagnóstico inmunohistoquímico (IHQ) *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas)*.

Cáncer de páncreas

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

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la sobrevida cuando se prescriba Tarceva *(véanse Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas)*.

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

Características farmacológicas – Propiedades

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-51100396-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. Este se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosinquinasa del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización antiapoptótica y proliferativa. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones activadoras del EGFR se atribuye a la alta afinidad de erlotinib por el sitio de unión al 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.

Eficacia clínica

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

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

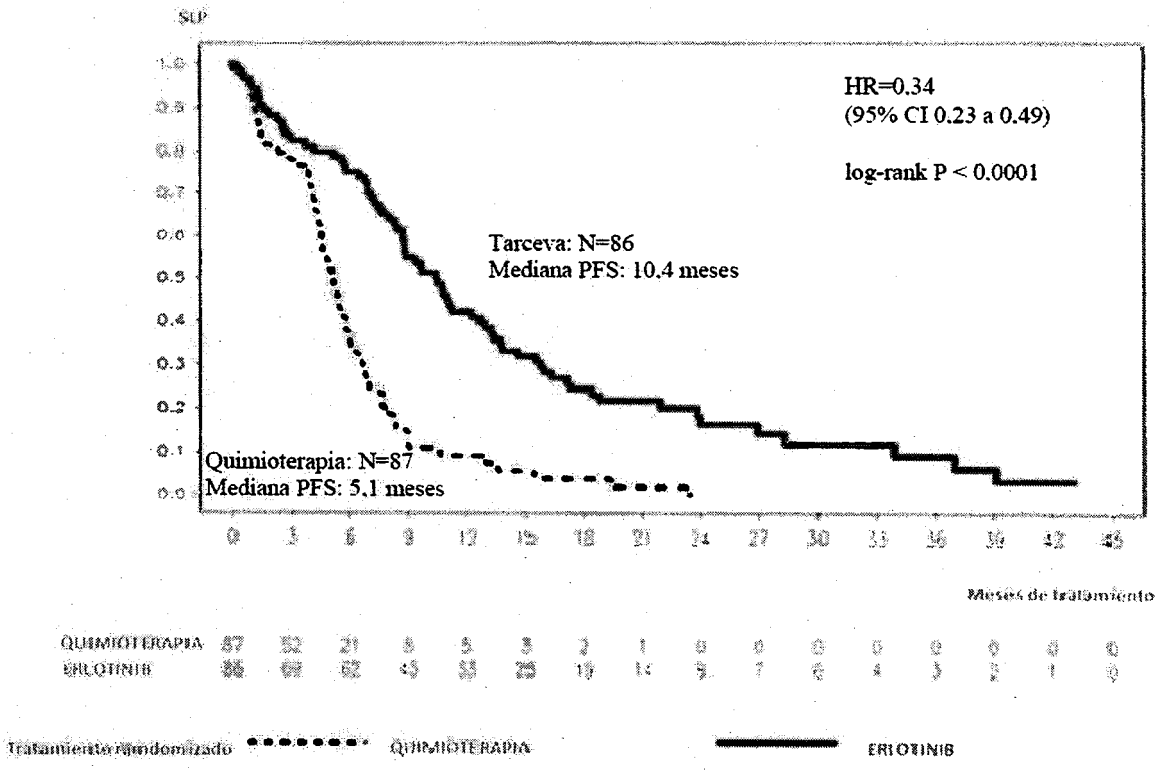
El objetivo primario del investigador fue la sobrevida libre de progresión.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139 067
APODERADA

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



SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2018-31160990-APN-DERM#ANMAT

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

		Tarceva	Quimioterapia	*Hazard Ratio* (IC 95%)	Valor p
Análisis intermedio pre-planificado (N = 153) Fecha de corte: agosto 2010		**N = 77**	**N = 76**		
	Objetivo primario: Sobrevida libre de progresión (mediana en meses)*				
	Evaluación del investigador**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p < 0,0001
	Revisión Independiente**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p = 0,0003
	Tasa de respuesta objetiva (RC/RP)	54,5%	10,5%		p < 0,0001
	Sobrevida global (meses) (35% de eventos)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Análisis exploratorio (N = 173) Fecha de corte: enero 2011		**N = 86**	**N = 87**		
	Sobrevida libre de progresión (mediana en meses), Evaluación del investigador	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
	Tasa de respuesta objetiva (RC/RP)	58,1%	14,9%		p < 0,0001
	Sobrevida global (meses) (40% de eventos)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Actualización del análisis (N = 173) Fecha de corte: abril 2012		**N = 86**	**N = 87**		
	Sobrevida libre de progresión (mediana en meses)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
	Sobrevida global*** (meses) (62% de eventos)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139 067
APODERADA

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

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

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

Se demostró la eficacia y seguridad de Tarceva como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estudio (BO18192, SATURN) aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, que se llevó a cabo en 26 países, en 889 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, 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 Tarceva o placebo por vía oral una vez por día (438 Tarceva, 451 placebo) hasta la progresión de la enfermedad o hasta desarrollar toxicidad inaceptable. El objetivo principal del estudio fue determinar si la administración de Tarceva después de quimioterapia estándar a base de platino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas lograba mejorar la sobrevida libre de progresión (SLP) en comparación con el placebo, en todos los pacientes o en aquéllos con tumores con expresión positiva para el receptor del factor de crecimiento epidérmico por diagnóstico inmunohistoquímico. Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. No se incluyeron en el estudio pacientes con ECOG PS>1, con comorbilidad hepática o renal significativa.

En este estudio BO18192 (SATURN), la población total evidenció un beneficio para la variable principal de sobrevida libre de progresión (HR = 0,71, p < 0,0001) y para la variable secundaria de sobrevida global (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) que demuestra un beneficio importante para la sobrevida libre de progresión (HR = 0,10; IC 95%: 0,04 a 0,25; p < 0,0001) y la sobrevida global (HR = 0,83; IC 95%: 0,34 a 2,02). El 67% de los pacientes tratados con placebo en el subgrupo con mutación positiva EGFR recibió tratamiento de segunda línea o más con EGFR-TKIs. En aquéllos con tumores de tipo EGFR normal (N = 388), el índice de riesgo (HR) para la sobrevida libre de progresión fue de 0,78 (IC del 95%: 0,63 a 0,96; p = 0,0185) y el índice de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0,77 (IC del 95%: 0,61 a 0,97; p = 0,0243).

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 1[illegible].139.067
APODERADA

IF-2018-25160996-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

El estudio BO25460 (IUNO) fue conducido en 643 pacientes con CPCNP avanzado cuyos tumores no portaban una mutación activadora del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y que no habían experimentado progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino.

El objetivo del estudio fue comparar la sobrevida global del tratamiento de mantenimiento en primera línea con erlotinib frente a erlotinib administrado en el momento de la progresión de la enfermedad. El estudio no logró su objetivo primario. La sobrevida global de Tarceva en mantenimiento de primera línea no fue superior a Tarceva como tratamiento de segunda línea en pacientes cuyos tumores no portaban una mutación activadora de EGFR (HR = 1,02; IC 95%: 0,85 a 1,22; p = 0,82). El objetivo secundario de la sobrevida libre de progresión no mostró diferencias entre Tarceva y placebo en el tratamiento de mantenimiento (HR = 0,94; IC 95%: 0,80 a 1,11; p = 0,48).

Basado en los datos del estudio BO25460 (IUNO), no se recomienda el uso de Tarceva para el tratamiento de mantenimiento en primera línea de pacientes con mutaciones activadoras del EGFR.

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

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

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

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35169996-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio doble-ciego, aleatorizado, fase III (MO22162, CURRENTS) que comparó dos dosis de Tarceva (300 mg versus 150 mg) en pacientes fumadores habituales (media de 38 paquetes-año) con CPCNP localmente avanzado o metastásico, como segunda línea de tratamiento después del fracaso de la quimioterapia, la dosis de 300 mg de Tarceva no demostró ningún beneficio en la sobrevida libre de progresión sobre la dosis recomendada (7,00 versus 6,86 semanas, respectivamente). Los pacientes en este estudio no fueron seleccionados sobre la base del estado de la mutación EGFR.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. [illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA

Carcinoma de páncreas (Tarceva administrado simultáneamente con gemcitabina en el ensayo PA.3)

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

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

Tabla 2.

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

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

IF-2018-35160096-APN-DERM#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

Tabla 3.

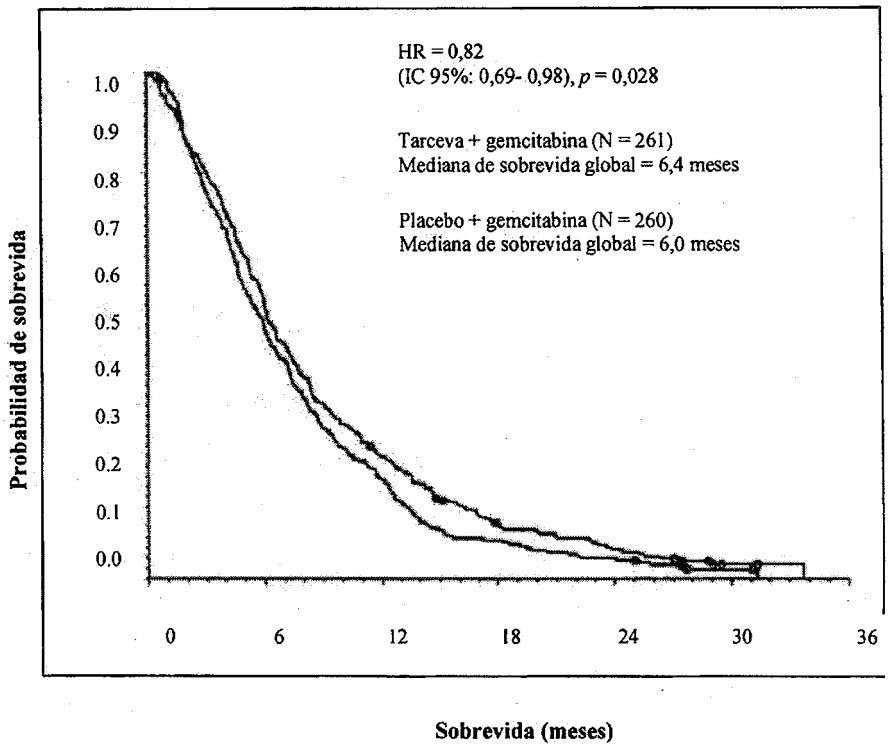
Resultados	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	IC del Δ	HR	IC del HR	Valor de *p*
Población global							
Mediana de sobrevida global	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Media de sobrevida global	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Población con enfermedad metastásica							
Mediana de sobrevida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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

Figura 2. Sobrevida global – Todos los pacientes

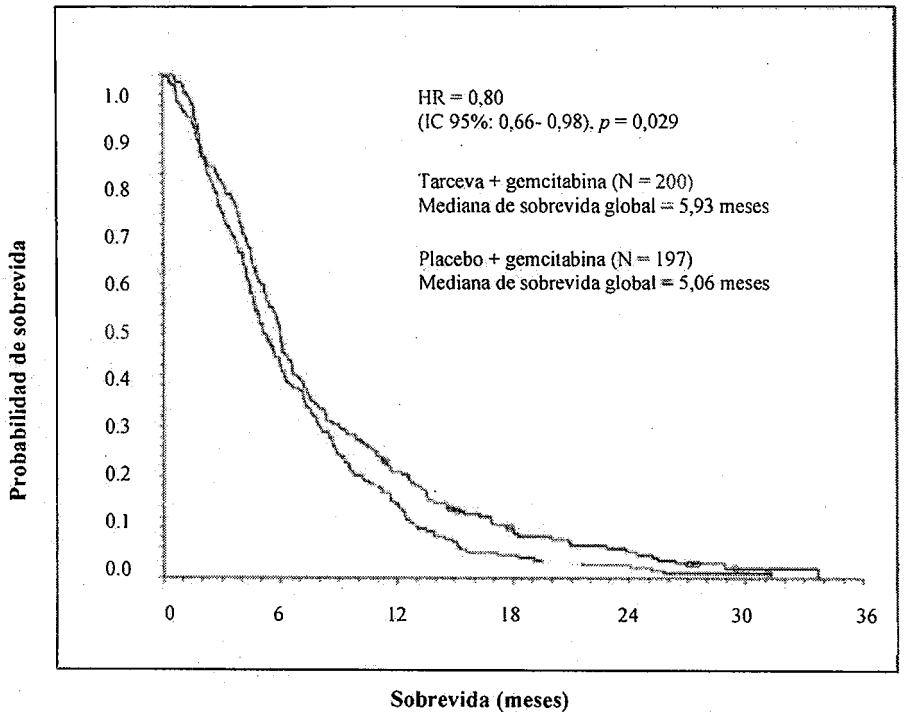


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35160796-APN-DERM#ANMAT

Figura 3. Sobrevida global – Pacientes con metástasis a distancia



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

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

Población pediátrica

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35160978-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS

Propiedades farmacocinéticas

Exposición

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

Absorción

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

Distribución

Erlotinib tiene un volumen aparente medio de distribución de 232 litros y se distribuye dentro del tejido tumoral en seres humanos. En un ensayo con 4 pacientes (3 con cáncer de pulmón de células no pequeñas [CPCNP] y 1 con cáncer de laringe) que fueron tratados con dosis orales diarias de 150 mg de Tarceva, se determinó los niveles de erlotinib en muestras de tumores provenientes de extracciones quirúrgicas realizadas el Día 9 del tratamiento, detectándose 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 que habían sido determinadas en estado de equilibrio. 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 habían 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).

Biotransformación

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

Se han identificado tres vías metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de 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.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

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

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

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

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

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones debidas a dosis crónicas observadas en estudios, o por lo menos en una especie animal, incluyeron efectos en la córnea (atrofia, ulceración), piel (degeneración folicular e inflamación, enrojecimiento y alopecia), ovarios (atrofia), hígado (necrosis hepática), riñón (necrosis papilar renal y dilatación tubular), y tracto gastrointestinal (vaciado gástrico retardado y diarrea). Los parámetros de los glóbulos rojos disminuyeron y aumentaron los glóbulos blancos, principalmente los neutrófilos. Se registraron incrementos en ALT, AST y bilirrubina relacionados con el tratamiento. Estos hallazgos se observaron para exposiciones muy por debajo de las clínicamente relevantes.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139 067
APODERADA

IF-2018-35160006-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

Posología y formas de administración

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

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

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

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

Pacientes con Cáncer de páncreas

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

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2018-33160996-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 58 ASUNTOS REGULATORIOS

Modificaciones de dosis

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

Tarceva está disponible en presentaciones de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes fumadores

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139 067
APODERADA

TE-2018-35100996-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 58

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Cuando se considere el uso de Tarceva 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 realizar un test validado, robusto, fiable y sensible con un umbral de positividad pre-especificado 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.

Pacientes fumadores

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con Tarceva para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados. En el ensayo pivotal BR.21 en CPCNP, la incidencia de EPI (0,8%) fue la misma, tanto en el grupo al que se le administró placebo, como en el tratado con Tarceva. En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados de CPNM (excluyendo los ensayos fase I y los ensayos fase II de un solo grupo, debido a la falta de grupos control), la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 0,9% en Tarceva comparada con el 0,4% en los pacientes de los grupos control. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 2,5% en el grupo de Tarceva y gemcitabina versus el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha de que tuvieran reacciones semejantes a EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis causada por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días después de iniciar la terapia con Tarceva hasta varios meses desde el inicio de ésta. Concurrieron frecuentemente factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico, como pueden ser: quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimatosa pulmonar preexistente, afección pulmonar metastásica o infecciones pulmonares. Se observó una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de origen japonés (aproximadamente en el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).

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

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal

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

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

EX-2018-31766906-APN-DERM#ANMAT

Hepatitis, insuficiencia hepática

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

Perforación gastrointestinal

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

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

Se han notificado casos de alteraciones vesiculares, formación de ampollas y exfoliación de la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales *(véase Reacciones adversas)*. El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse si aparecen en el paciente vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave. A los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se les debe hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con los lineamientos locales.

Trastornos oculares

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA S. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139 067
APODERADA

IF-2018-35100996-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 62

Interacciones con otros medicamentos

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

Otras formas de interacción

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Erlotinib tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres y hombres en edad fértil/Anticoncepción

Anticoncepción en mujeres
Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de la última dosis de Tarceva.

Embarazo

No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que usan Tarceva. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad)*. El riesgo potencial para los seres humanos es desconocido. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con Tarceva. Sólo se continuará la terapia en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo para el feto.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139 067
APODERADA

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de Tarceva en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Como se desconoce el daño potencial que se pueda causar al lactante, se debe desaconsejar a las madres la lactancia mientras sean tratadas con Tarceva y durante al menos 2 semanas después de la dosis final.

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Erlotinib y otros sustratos del CYP

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

Cuando erlotinib se coadministró con ciprofloxacina, un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2, la exposición a erlotinib [ABC] y la concentración máxima ($C_{máx}$) aumentaron en un 39% y un 17%, respectivamente. Del mismo modo, la exposición al metabolito activo se incrementó alrededor de un 60% y un 48% para ABC y $C_{máx}$, respectivamente. No se ha determinado la relevancia clínica de esta observación. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacina o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con erlotinib, su dosis puede reducirse.

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

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

En seres humanos, erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4, y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al clearance metabólico de erlotinib, el metabolismo 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 las mismas.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35166996-APN-DERM#ANMAT

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

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

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

Erlotinib y estatinas

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2018-35160995-APN-DERM#ANMAT

ANMAT FOLIO 65

Erlotinib y fumadores

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

Erlotinib e inhibidores de laglicoproteína P

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

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib, por lo tanto, su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó la exposición [ABC] y la concentración máxima ($C_{máx}$) de erlotinib un 46% y 61%, respectivamente. No hubo cambio alguno de $T_{máx}$ o de la vida media. La administración concomitante de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H_2, disminuye la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas [$C_{máx}$] un 33% y 54%, respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de Tarceva compense esta pérdida de exposición cuando se coadministre con tales agentes.

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

Erlotinib y gemcitabina

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

Erlotinib y carboplatino/paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En un ensayo clínico se comprobó que el uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel incrementó el ABC_{0-48} total de platino del 10,6%. Aunque es estadísticamente significativa, la magnitud de esta diferencia no se considera que sea clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como el trastorno renal. No se verificaron efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib.

Erlotinib y capecitabina

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

Erlotinib e inhibidores del proteasoma

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

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

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

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) reportadas con Tarceva solo o en combinación con quimioterapia se resumen en las siguientes Tablas y se basan en los datos de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas enumeradas fueron aquellas reportadas en al menos el 10% (en el grupo de Tarceva) de pacientes y ocurrieron con mayor frecuencia (≥ 3%) en pacientes tratados con Tarceva que en el grupo de comparación.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CIF 2018-35160996-APN-DERM#ANMAT
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos (Tabla 4) se enumeran por clase de órganos y sistema (MedDRA). La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y no conocidas (cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles).

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

Tratamiento en primera línea de pacientes con mutaciones activadoras de EGFR

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

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

Tratamiento de mantenimiento

En otros dos ensayos, doble-ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de fase III BO18192 (SATURN) y BO25460 (IUNO), llevados a cabo en un total de 1.532 pacientes con CPCNP avanzado, recurrente o metastásico, después de quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Tarceva, en los ensayos BO18192 y BO25460 fueron erupción cutánea (BO18192, todos los grados: 49,2%, grado 3: 6,0%; BO25460, todos los grados: 39,4%, grado 3: 5,0%) y diarrea (BO18192, todos los grados: 20,3%, grado 3: 1,8%; BO25460, todos los grados: 24,2%, grado 3: 2,5%). No se observaron erupción cutánea o diarrea de grado 4 en ambos estudios. En el estudio BO18192 la erupción cutánea y la diarrea originaron el abandono del tratamiento con Tarceva en el 1% y en < 1% de los pacientes, respectivamente, mientras que en el estudio BO25460 ningún paciente abandonó por estas reacciones adversas. Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por la erupción cutánea y la diarrea en el 8,3% y 3% de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO18192 y en el 5,6% y en el 2,8% de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO25460.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.079.815

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

A.N.M.A.T. FOLIO 68 FECHA DE ENTRADAS

Tratamiento en segunda línea y posteriores

Las reacciones adversas en la Tabla 4 se basan en datos de un ensayo aleatorizado doble-ciego (BR.21) realizado en 731 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico después del fracaso de por lo menos un régimen de quimioterapia previo. Los pacientes fueron aleatorizados 2: 1 para recibir Tarceva 150 mg o placebo. El medicamento del estudio se tomó por vía oral una vez por día hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron erupción cutánea y diarrea (cualquier grado 75% y 54%, respectivamente), la mayoría fueron de grados 1/2 de gravedad y no necesitaron intervención. Se observaron erupción cutánea y diarrea de grados 3/4 en un 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con Tarceva y resultó en el abandono del ensayo en el 1%, en ambos casos. Fue necesaria la reducción de la dosis debido a erupción cutánea y diarrea en un 6% y 1% de los pacientes, respectivamente. En el ensayo BR.21, la mediana de tiempo en manifestarse la erupción cutánea fue de 8 días y la de la diarrea de 12 días.

Cáncer de páncreas *(Tarceva administrado concurrentemente con gemcitabina)*

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se basan en los datos del grupo erlotinib de un ensayo clínico controlado (PA.3), en donde 259 pacientes con cáncer de páncreas recibieron Tarceva 100 mg más gemcitabina en comparación con 256 pacientes en el grupo placebo más gemcitabina.

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

La cohorte de Tarceva 150 mg más gemcitabina (23 pacientes) se asoció con una mayor tasa de reacciones adversas específicas de clase, incluida la erupción, y requirió una reducción o interrupción de la dosis más frecuente.

...ZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139 067
APODERADA

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

Tabla 4: RAMs observadas en ≥ 10% de los pacientes en los ensayos BR.21 (tratados con Tarceva) y PA.3 (tratados con Tarceva más gemcitabina) y RAMs que ocurren con mayor frecuencia (≥ 3%) que con placebo en los ensayos BR.21 (tratadas con Tarceva) y PA.3 (tratados con Tarceva más gemcitabina)

	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			
Grados según NCI-CTC	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Categoría de frecuencia de mayor incidencia
Clasificación por órganos y sistemas /Reacciones adversas							
Infecciones e infestaciones							
Infección*	24	4	0	31	3	< 1	Muy frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Anorexia	52	8	1	-	-	-	Muy frecuentes
Disminución de peso	-	-	-	39	2	0	Muy frecuentes
Trastornos oculares							
Conjuntivitis	12	< 1	0	-	-	-	Muy frecuentes
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	-	-	-	Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos							
Depresión	-	-	-	19	2	0	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea	-	-	-	15	< 1	0	Muy frecuentes
Neuropatía	-	-	-	13	1	< 1	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Disnea	41	17	11	-	-	-	Muy frecuentes
Tos	33	4	0	16	0	0	Muy frecuentes

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

Tabla 4: RAMs observadas en ≥ 10% de los pacientes en los ensayos BR.21 (tratados con Tarceva) y PA.3 (tratados con Tarceva más gemcitabina) y RAMs que ocurren con mayor frecuencia (≥ 3%) que con placebo en los ensayos BR.21 (tratadas con Tarceva) y PA.3 (tratados con Tarceva más gemcitabina) (continuación)

	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			
Grados según NCI-CTC	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Categoría de frecuencia de mayor incidencia
Clasificación por órganos y sistemas /Reacciones adversas							
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	54	6	< 1	48	5	< 1	Muy frecuentes
Náuseas	33	3	0	-	-	-	Muy frecuentes
Vómitos	23	2	< 1	-	-	-	Muy frecuentes
Estomatitis	17	< 1	0	22	< 1	0	Muy frecuentes
Dolor abdominal	11	2	< 1	-	-	-	Muy frecuentes
Dispepsia	-	-	-	17	< 1	0	Muy frecuentes
Flatulencia	-	-	-	13	0	0	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Erupción cutánea	75	8	< 1	69	5	0	Muy frecuentes
Prurito	13	< 1	0	-	-	-	Muy frecuentes
Sequedad de piel	12	0	0	-	-	-	Muy frecuentes
Alopecia	-	-	-	14	0	0	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración							
Fatiga	52	14	4	73	14	2	Muy frecuentes
Fiebre	-	-	-	36	3	0	Muy frecuentes
Escalofríos	-	-	-	12	0	0	Muy frecuentes

* Las infecciones severas, con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis.
- Corresponde al porcentaje por debajo del umbral.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA B. MARCARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICA
D.N.I.: 1[illegible].139.067
APODERADA

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

Otras observaciones

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

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos oculares		Queratitis, conjuntivitis[1]	Cambios en las pestañas[2]		Perforación de córnea, ulceración de córnea, uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis,	Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI)[3]		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[7]	Hemorragia gastrointestinal[4, 7]	Perforación gastrointestinal[7]		
Trastornos hepatobiliares	Anormalidades en las pruebas de función hepática[5]			Insuficiencia hepática[6]	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea, erupción eritematosa y papulopustular[8]	Alopecia, piel seca[1], paroniquia, foliculitis, acné/dermatitis acneiforme, fisuras en la piel	Hirsutismo, cambios en cejas, uñas quebradizas y desprendidas, reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica[7]

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 16.439.067
APODERADA

Tabla 5. Resumen de reacciones adversas por grupo de frecuencia (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuente (≥ 1/10)	**Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)**	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal[1]	Nefritis,[1] proteinuria[1]		

[1] En el ensayo clínico PA.3.
[2] Incluido crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento, y grosor excesivo de las pestañas.
[3] Incluido fallecimientos, en pacientes que recibieron Tarceva para el tratamiento de CPCNP u otros tumores sólidos avanzados *(véase Precauciones y advertencias)*. Se ha observado una incidencia más alta en pacientes de origen japonés *(véase Precauciones y advertencias)*.
[4] En ensayos clínicos algunos casos se asociaron con la administración concomitante de warfarina y otros con AINEs *(véase Interacciones)*.
[5] Incluido niveles mayores de alanina-aminotransferasa [ALT], aspartato-aminotransferasa [AST] y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico PA.3 y frecuentes en el ensayo clínico BR.21.Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociada con metástasis hepática.
[6] Incluido fallecimientos. Entre los factores de confusión se incluyó existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica *(véase Precauciones y advertencias)*.
[7] Incluido fallecimientos *(véase Precauciones y advertencias)*.
[8] Se ha notificado erupción cutánea con mucha frecuencia en pacientes que reciben Tarceva y, en general, se manifiesta como una erupción eritematosa y papulopustular leve o moderada, que puede ocurrir o empeorar en áreas expuestas al sol. Para los pacientes que están expuestos al sol, puede ser recomendable usar ropa protectora y/o uso de protección solar (por ejemplo, que contenga minerales).

Experiencia poscomercialización

Trastornos de la piel y anexos

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

Además, se informaron casos con frecuencia no conocida de uveítis en la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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

Sobredosificación

Síntomas

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

Tratamiento

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Naturaleza y contenido del envase

- ***Comprimidos recubiertos (25 mg, 100 mg, 150 mg):*** Blíster de PVC sellado con una lámina de aluminio que contiene 30 comprimidos.

SANTIAGO GRAZIANO SCLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 26.079.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.199.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 74

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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.

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

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

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: mayo 2018.
RI+EMA(II/0052)+CDS: 17.0C.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35160996-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Julio de 2018

Referencia: 6130-18-4 prospecto tarceva

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.24 08:28:21 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.24 08:28:22 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 149 REGISTRO SANITARIO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Tarceva® 25 mg, 100 mg y 150 mg comprimidos recubiertos
Erlotinib
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente.*

Contenido de la *Información para el Paciente*

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

1. QUÉ ES TARCEVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 150

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

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TARCEVA

No tome Tarceva

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

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de tomar Tarceva:

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

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

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

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

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

Informe a su médico:

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.979.815

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

IE-2018-35160884-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

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

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

Véase también a continuación *"Sección 4. Posibles reacciones adversas".*

Enfermedad del hígado o riñón

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

Trastornos de la glucuronidación, como el Síndrome de Gilbert

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

Pacientes fumadores

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

Niños y adolescentes

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.916

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
APODERADA

IF-2018-35160884-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T.
FOLIO
1591
MESA DE ENTRADAS

Uso de Tarceva con otros medicamentos

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

Toma de Tarceva con los alimentos y bebidas

No tome Tarceva con las comidas principales. *Véase también en la "Sección 3. Cómo es el tratamiento con Tarceva".*

Embarazo y lactancia

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

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

- Si está tomando Tarceva no deberá amamantar a su bebé.

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

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Tarceva tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Hipersensibilidad

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

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON TARCEVA

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.079.815

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2018-35160884-APN-DERM#ANMAT

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

Las dosis recomendadas son:

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

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

Su médico puede ajustar la dosis en fracciones de 50 mg. Por esta razón, Tarceva está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg, para adaptarse a los diferentes esquemas posológicos.

Si llegara a tomar más Tarceva del que debe

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

Si olvidó tomar Tarceva

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Tarceva

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

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

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguna de las reacciones adversas mencionadas. En algunos casos, su médico deba posiblemente reducirle la dosis, interrumpir o suspender en forma definitiva el tratamiento con Tarceva.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.445

ANDREA R. MANGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 1[illegible].139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 184

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

- Irritación de ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis *(muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)* y queratitis *(frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)*.

- Cierta forma de irritación pulmonar denominada "enfermedad pulmonar intersticial" (*poco frecuentes en pacientes europeos, frecuentes en pacientes de origen japonés: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes en Europa y hasta 1 de cada 10 en Japón)*. Esta afección puede estar también relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada con tos y/o fiebre, **contacte inmediatamente a su médico,** ya que de ser así, posiblemente éste tenga que indicarle otro tratamiento e interrumpir la administración de Tarceva.

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

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

Reacciones adversas muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)*

- Erupciones cutáneas que pueden aparecer o empeorar en zonas expuestas al sol. Si se expone al sol, es aconsejable cubrirse con ropa adecuada y/o usar protección solar (por ejemplo, protectores solares que contengan minerales).
- Infección.
- Pérdida de apetito y de peso.
- Depresión.
- Cefalea, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades.
- Dificultad para respirar, tos.
- Náuseas.
- Irritación bucal.
- Dolor de estómago, dispepsia y flatulencia.
- Modificaciones en los resultados de los análisis de sangre realizados para comprobar la función hepática.
- Picazón, sequedad en la piel y alopecia.
- Cansancio, fiebre,escalofríos.

SANTIAGO GRAZIANO SOL
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IE-2018-35160884-APN-DERM#ANMAT

Reacciones adversas frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)*

- Hemorragias nasales.
- Hemorragias estomacales o intestinales.
- Reacciones inflamatorias alrededor de las uñas.
- Infección en los folículos capilares.
- Acné.
- Fisuras en la piel.
- Función renal reducida (cuando se da fuera de las indicaciones aprobadas en combinación con quimioterapia).

Reacciones adversas poco frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)*

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

Reacciones adversas raras *(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)*

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

Reacciones adversas muy raras *(pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)*

- Ulceración o perforación de córnea.
- Ampollas o descamación grave de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson).
- Inflamación de la zona coloreada del ojo (iris).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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

Revisión mayo 2018: ORIGINAL.

SANTIAGO GRAZIANO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

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

TE-2018-35160884-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 186

5. CONSERVACIÓN DE TARCEVA

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tarceva

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Fecha de última revisión: mayo 2018.
RI+EMA(II/0052)+CDS: 17.0C.

SANTIAGO GRAZIANO SC
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.015

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

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35160884-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Julio de 2018

Referencia: 6130-18-4 inf paciente tarceva.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.24 08:27:34 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.24 08:27:35 -03'00'