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

Disposición

Número: DI-2018-297-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 20 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004858-17-6

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004858-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERLOTER / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERLOTINIB 25 mg – 100 mg – 150 mg; aprobada por Certificado Nº 57.513.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de 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 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERLOTER / ERLOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERLOTINIB 25 mg – 100 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-31397639-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-31397865-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado Nº 57.513, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004858-17-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.20 10:42:24 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: 2018.09.20 10:42:34 -03'00'

ORIGINAL

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 284

PROYECTO DE PROSPECTO:

ERLOTER®
ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ***ERLOTER® 25 mg*** contiene:
Erlotinib (como clorhidrato) 25 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato sódico, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II White.

Cada comprimido recubierto de ***ERLOTER® 100 mg*** contiene:
Erlotinib (como clorhidrato) 100 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato sódico, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II White.

Cada comprimido recubierto de ***ERLOTER® 150 mg*** contiene:
Erlotinib (como clorhidrato) 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato sódico, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II White.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE03

INDICACIONES

Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas:

ERLOTER® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas metastásico cuyos tumores presentan mutaciones por deleciones en el exón 19 o substituciones en el exón 21 (L858R) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR).

ERLOTER® también está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas metastásico cuyos tumores presentan mutaciones por deleciones en el exón 19 o substituciones en el exón 21 (L858R) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), con enfermedad estable, después de un régimen quimioterápico de primera línea.

ERLOTER® también está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente metastásico cuyos tumores presentan mutaciones por deleciones en el exón 19

ANMAT FOLIO 285 MESA DE ENTRADAS

o substituciones en el exón 21 (L858R) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), después del fracaso de al menos un tratamiento quimioterápico anterior.

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

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ***ERLOTER®*** en pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico cuyos tumores presenten otras mutaciones en el EGFR, además de las deleciones en el exón 19 o substituciones en el exón 21 (L858R).

<u>Cáncer de Páncreas:</u>

ERLOTER® en combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de primera línea pacientes con Cáncer de Páncreas localmente avanzado o metastásico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico / receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa en la superficie de células normales y cancerosas. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de Erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de Erlotinib al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrinseca de apoptosis. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Distribución

Erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l y se distribuye dentro del tejido tumoral en humanos. En un ensayo con 4 pacientes (3 con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas y 1 con cáncer de laringe) que fueron tratados con dosis orales diarias de 150 mg de Erlotinib, se determinó los niveles de Erlotinib en muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas

realizadas el día 9 del tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de Erlotinib de 1,185 ng/g de tejido tumoral. Esto correspondía a una media global del 63% (rango 5 – 161%) de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio que han sido determinadas. Los metabolitos activos principales estaban presentes en el tumor en concentraciones medias de 160 ng/g de tejido, lo que correspondía a un promedio global del 113% (rango 88 – 130%) de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio que han sido determinadas. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1 (AAG).

Metabolismo

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

Eliminación

Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (> 90%) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9%). Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. En un análisis farmacocinético poblacional realizado en 591 pacientes que recibieron Erlotinib como medicamento único, se determinó un clearance aparente medio de 4,47 l/hora con una mediana de semivida 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

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

ANMAT FOLIO 287 INTERVENCIÓN ENTRADAS

En un estudio pivotal fase III en fumadores activos con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas, se alcanzó una concentración plasmática en estado estacionario de 0,65 µg/ml (n = 16), que fue aproximadamente 2 veces menor en aquellos que habían dejado de fumar o en pacientes que nunca habían fumado (1,28 µg/ml, n = 108).
Este efecto se produjo junto a un aumento del 24% en el clearance plasmático aparente de Erlotinib. En un estudio fase I de escalada de dosis en pacientes que fueron fumadores activos con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas, el análisis de la farmacocinética indicó un aumento proporcional de la exposición a Erlotinib en el estado de equilibrio, cuando la dosis de Erlotinib se aumentó de 150 mg a la dosis máxima tolerada de 300 mg. En este estudio, la concentración plasmática en estado estacionario para una dosis de 300 mg en fumadores activos fue de 1,22 µg/ml (n = 17).

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

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

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios específicos en pacientes pediátricos.

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

ENSAYOS CLÍNICOS

Eficacia clínica

Tratamiento en primera línea para pacientes con Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas con mutaciones activadoras del EGFR (Erlotinib administrado en monoterapia):

La eficacia de Erlotinib en el tratamiento de primera línea para los pacientes que presentan mutaciones activadoras del EGFR en Cáncer de Pulmón a células no pequeñas, se demostró en un ensayo fase III, aleatorizado, abierto. Este estudio se llevó a cabo en pacientes caucásicos con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas metastásico o localmente avanzado (Estadío IIIB o IV) que no habían recibido quimioterapia previa o cualquier terapia antitumoral sistémica para su enfermedad avanzada y que presentaban mutaciones en el dominio de la tirosina quinasa del EGFR (eliminación del exón 19 o mutación del exón 21). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para ser tratados con Erlotinib 150 mg o quimioterapia doble basada en platinos.

La supervivencia libre de progresión (SLP), variable principal del investigador. Los resultados de eficacia se resumen en la **Tabla 1**.

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

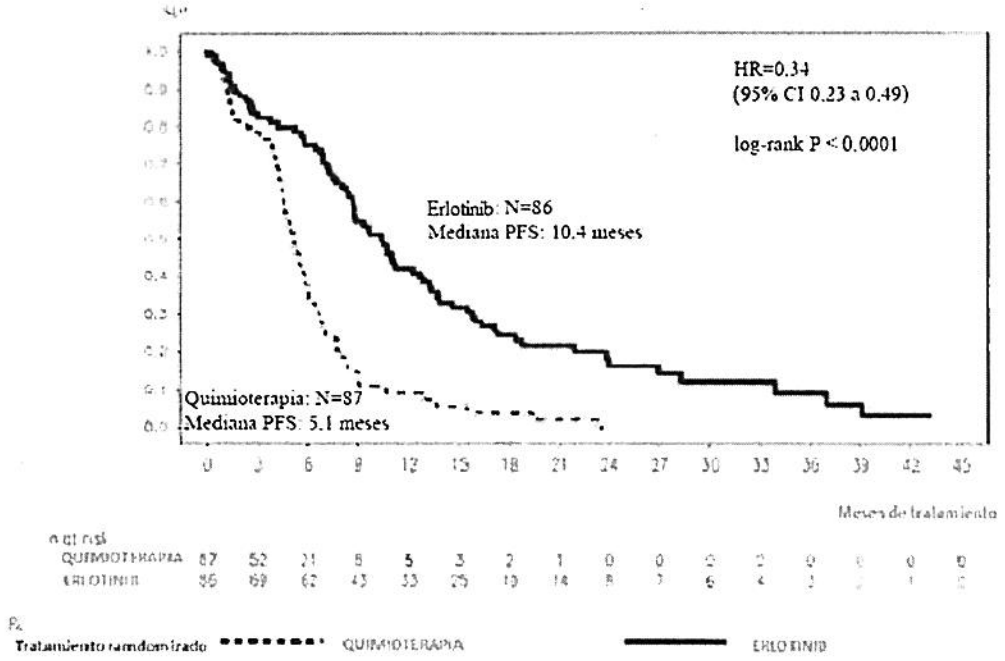


Tabla 1: Resultados de eficacia de Erlotinib vs. Quimioterapia en el ensayo fase III

		Erlotinib	Quimioterapia	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor p

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE ROTTING
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 289 ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE ENTRADAS

Análisis intermedio preplanificado (N=153) Fecha de corte: Agosto 2010		n= 77	n= 76		
	Variable principal: Supervivencia Libre de Progresión (mediana de SLP en meses)*	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Evaluación del investigador** Revisión independiente **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Tasa de respuesta objetiva (CP/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Supervivencia global (SG) (meses) (35% de eventos)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Análisis exploratorio (N=173) Fecha de corte: Enero 2011		n= 86	n= 87		
	SLP (mediana en meses) Evaluación del investigador	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Tasa de respuesta objetiva (CP/PR)	58,1%	14.9%		p<0,0001
	SG (meses) (40% de eventos)	19,3	19.5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Actualización del análisis (N=173) Fecha de corte: Abril 2012		n= 86	n= 87		
	SLP (mediana en meses)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	SG*** (meses) 62% de eventos)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR: Respuesta completa
PR: Respuesta parcial
* Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte
** La tasa global de concordancia entre el investigador y la evaluación del Comité Investigador Independiente fue del 70%
*** Se observó un elevado número de cruces en el tratamiento. El 82% de los pacientes en el brazo de quimioterapia recibieron en segunda línea un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (todos menos 2 recibieron Erlotinib).

Tratamiento de mantenimiento de Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas tras quimioterapia de primera línea (Erlotinib administrado en monoterapia):

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad de Erlotinib como mantenimiento después de una primera línea de quimioterapia, para pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Este ensayo fue realizado en 889 pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que no habían progresado después de 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en compuestos de platino. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para ser tratados con Erlotinib 150 mg o placebo por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo primario de este ensayo fue la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en todos los pacientes. Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron bien equilibradas en los dos brazos de tratamiento. No se incluyeron en el estudio pacientes con estado funcional ECOG PS>1, con comorbilidad hepática o renal significativa.

En este estudio, la población total mostró un beneficio para la variable principal SLP (HR=0,71 p< 0,0001) y la variable secundaria SG (HR=0,81 p=0,0088). Sin embargo, el mayor beneficio se observó en un análisis exploratorio predefinido en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR (n=49) demostrando un beneficio considerable de SLP (HR=0,10; 95% IC 0,04 a 0,25; p<0,0001) y un HR de la supervivencia global de 0,83 (95% IC 0,34 a 2,02). El 67% de los pacientes del subgrupo placebo con mutación EGFR positiva recibieron tratamiento de segunda o sucesivas líneas con EGFR-TKIs. Se realizó un estudio en 643 pacientes con CPNM avanzado sin mutaciones activadoras de EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y que no experimentaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en compuestos de platino.

ORIGINAL
ANMAT
FOLIO 290
MESA DE ENTRADAS

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

Tratamiento de Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas después del fracaso de al menos un régimen quimioterápico anterior (Erlotinib administrado en monoterapia):

La eficacia y seguridad de Erlotinib en segunda / tercera línea han sido demostradas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 731 pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un tratamiento quimioterápico. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para ser tratados con Erlotinib 150 mg o placebo por vía oral una vez al día. Los objetivos del ensayo incluyeron supervivencia global, supervivencia libre de progresión (SLP), 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 supervivencia.

Las características demográficas estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. Alrededor de dos tercios de los pacientes fueron hombres y aproximadamente un tercio presentaban un ECOG basal de 2 y un 9% tenían un ECOG basal de 3. El 93% y el 92% de todos los pacientes del grupo Erlotinib y del grupo placebo respectivamente, habían sido tratados con una terapia anterior que contenía platino y un 36% y un 37% de todos los pacientes, respectivamente, habían sido tratados anteriormente con taxanos.

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

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

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 291 JL ENTRADA

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

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

El índice de respuesta objetiva medido por RECIST fue del 8,9% en el grupo con Erlotinib (IC del 95%: 6,4 – 12,0). Los primeros 330 pacientes que fueron evaluados centralmente (índice de respuesta: 6,2%) y 401 pacientes fueron evaluados por el investigador (índice de respuesta: 11,2%). La mediana de duración de la respuesta fue de 34,3 semanas, con un rango entre 9,7 y 57,6+ semanas. La proporción de pacientes que presentaron respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable en el grupo tratado con Erlotinib y placebo fue del 44,0% y 27,5% (p = 0,004), respectivamente.

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

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

Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina):

La eficacia y seguridad de Erlotinib en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con Cáncer de Páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con Erlotinib o placebo una vez al día de forma continua y gemcitabina IV (1000 mg/m^2, ciclo 1 – días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; ciclo 2 y siguientes ciclos – días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas [ver prospecto de gemcitabina para la dosis y posología autorizadas para el Cáncer de Páncreas]). Tanto Erlotinib como el placebo fueron administrados por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia global.

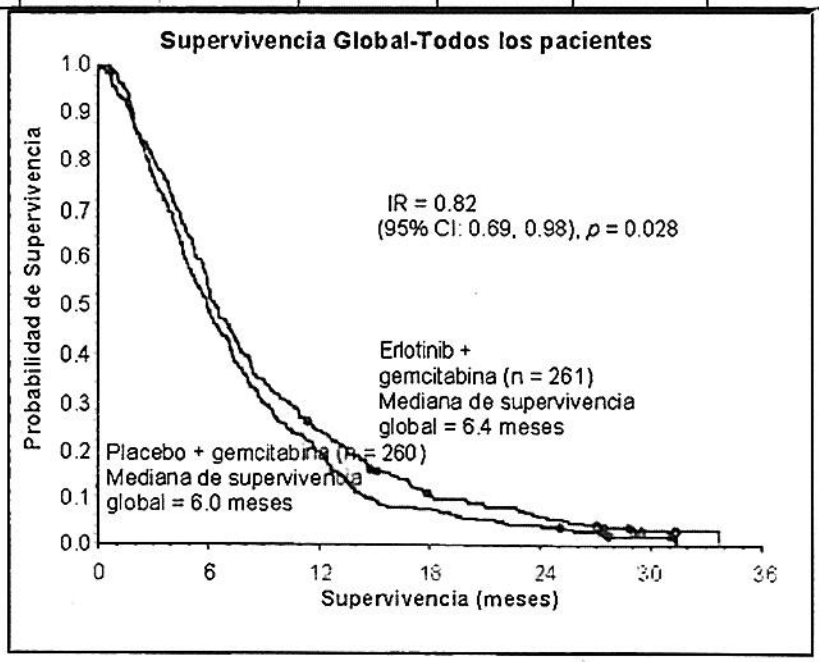
Las características demográficas y de enfermedad de los pacientes fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, Erlotinib 100 mg y gemcitabina o placebo y gemcitabina, excepto por una ligera mayor proporción de mujeres en el brazo de Erlotinib / gemcitabina en comparación con el brazo tratado con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

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

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 292 MESA DE ENTRADAS

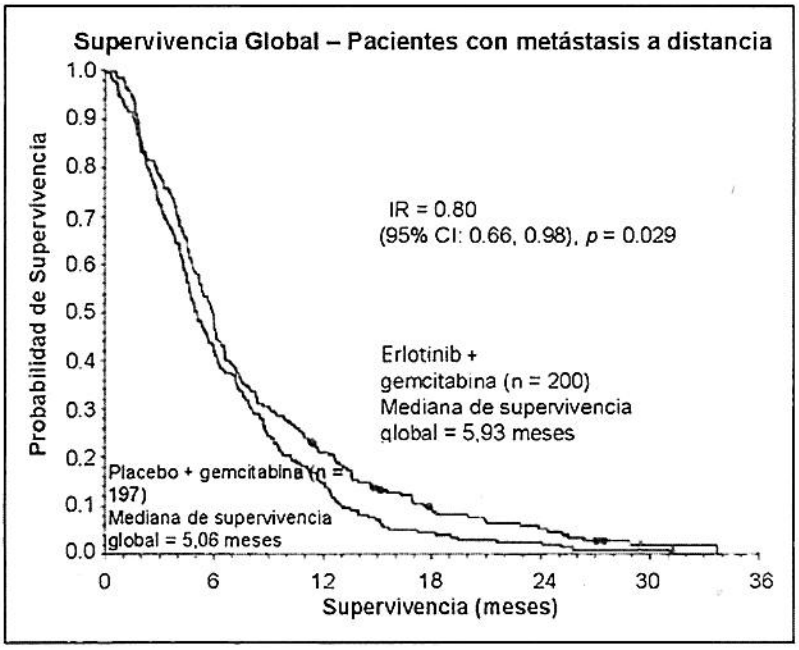
La supervivencia se evaluó en la población con intención de ser tratada en base al seguimiento de los datos de supervivencia. Los resultados se muestran en la tabla siguiente (los datos de los grupos de pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada se derivan del análisis exploratorio de los subgrupos).

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



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE J. GOTTIG
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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 [Performance Status]) pueden obtener más beneficio del tratamiento con Erlotinib. El beneficio se relaciona principalmente con la existencia de una puntuación baja de intensidad de dolor.

En un análisis de los datos del estudio realizado a posteriori se observó que los pacientes en tratamiento con Erlotinib que desarrollaron rash, tuvieron una supervivencia global más larga comparada con los pacientes que no tuvieron rash (mediana de supervivencia global de 7,2 meses versus 5 meses, IR: 0,61). El 90% de los pacientes desarrollaron rash en los primeros 44 días de tratamiento. La mediana del tiempo de aparición de rash fue de 10 días.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ***ERLOTER®*** debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el empleo de terapias anticancerosas.

Pacientes con Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con ***ERLOTER®*** en pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas avanzado o metastásico, que no han sido tratados previamente con quimioterapia.

La dosis diaria recomendada de ***ERLOTER®*** es 150 mg administrada al menos 1 hora antes o 2 horas después de la ingestión de alimentos.

Pacientes con Cáncer de Páncreas

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 294 ENTRADAS

La dosis diaria recomendada de ***ERLOTER®*** es 100 mg administrada al menos 1 hora antes o 2 horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (ver prospecto de gemcitabina para la indicación de Cáncer de Páncreas).
Se deberia reevaluar la continuación del tratamiento con ***ERLOTER®*** en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4 – 8 semanas del tratamiento (ver ***ENSAYOS CLÍNICOS***).

Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se debe reducir en fracciones de 50 mg (ver ***ADVERTENCIAS***).

ERLOTER® está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

ERLOTER® se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a Erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7 – 9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre ***ERLOTER®*** a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de ***ERLOTER®***. La seguridad y eficacia de Erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5 veces el límite superior normal). No se recomienda usar ***ERLOTER®*** en pacientes con disfunción hepática grave (ver ***FARMACOCINÉTICA***).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Fumadores

Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a Erlotinib en un 50% – 60%. La dosis máxima tolerada de Erlotinib en pacientes fumadores activos con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas fue de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos (ver ***FARMACOCINÉTICA*** y ***PRECAUCIONES***). Por lo tanto, se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de Erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

CONTRAINDICACIONES

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGELINA FERRINI
APODERADO
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 295 DE ENTRADAS

Hipersensibilidad a Erlotinib o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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 Erlotinib para el Cáncer de Pulmón a células no pequeñas, Cáncer de Páncreas u otros tumores sólidos avanzados. En el ensayo pivotal en pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas luego del fracaso del al menos un tratamiento quimioterápico, la incidencia de EPI (0,8%) fue la misma tanto en el grupo al que se le administró placebo como en el tratado con Erlotinib. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados de Cáncer de Pulmón a células no pequeñas (excluyendo los ensayos fase I y los ensayos fase II de un solo brazo, debido a la falta de grupos control), la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 0,9% en Erlotinib comparada con el 0,4% en los pacientes de los brazos control. En el ensayo de Cáncer de Páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 2,5% en el grupo de Erlotinib y gemcitabina versus el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina. Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha 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 tras iniciar la terapia con Erlotinib hasta varios meses desde el inicio de ésta. Se dieron frecuentemente factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico como pueden ser la quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimatosa pulmonar preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares. Se observó una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de ensayos realizados en Japón (aproximadamente 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 Erlotinib hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con Erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con Erlotinib e iniciar el tratamiento apropiado necesario (ver ***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 Erlotinib. La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. En los ensayos clínicos, las dosis fueron reducidas en fracciones de 50 mg. No se han investigado reducciones de dosis en fracciones de 25 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con Erlotinib debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). En raros casos, se ha observado hipopotasemia y falla renal (incluidos fallecimientos). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación grave debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con Erlotinib deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 296 ADMINISTRADAS

muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen la deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorear la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, falla hepática

Durante el uso de Erlotinib, se han notificado casos raros de falla hepática (incluidos fallecimientos). Entre los factores de confusión se han 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 Erlotinib debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). No se recomienda el uso de Erlotinib en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal

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

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

Se han notificado casos de alteraciones vesiculares, ampollosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales (ver REACCIONES ADVERSAS). El tratamiento con Erlotinib debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices locales.

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en Oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con Erlotinib debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento. Erlotinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).

Fumadores

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGELINA FERRINI
APODERADA
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 297 DE ENTRADAS

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

PRECAUCIONES

Evaluación del estado mutacional del EGFR

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 *in vitro*.

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

Cuando Erlotinib se coadministró con ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a Erlotinib [AUC] aumentó significativamente un 39%, aunque no produjo ningún cambio estadísticamente significativo en C_{max}. Del mismo modo, la exposición al metabolito activo aumentó alrededor de un 60% y un 48% para AUC y C_{max}, respectivamente. No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. 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, la dosis de Erlotinib puede reducirse.

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

La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que solo 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 humanos, Erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al clearance metabólico de Erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolicen por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 298 FECHA DE ENTRADAS

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

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

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

Erlotinib y estatinas

La combinación de Erlotinib y una estatina puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis, que fue observada en forma rara.

Erlotinib y fumadores

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción significativa en el AUC_{inf}, C_{max} y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2.8, 1.5 y 9 veces, respectivamente, después de la administración de Erlotinib en fumadores en comparación con no fumadores (ver ***FARMACOCINÉTICA***). Por tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible antes de iniciar el tratamiento con Erlotinib, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de Erlotinib será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

Erlotinib e inhibidores de la glicoproteína P

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 299 DE ENTRADAS

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

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

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

Erlotinib y gemcitabina

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

Erlotinib y carboplatino / paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En un ensayo clínico el uso concomitante de Erlotinib con carboplatino y paclitaxel dio lugar a un incremento en el AUC_{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 hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de Erlotinib.

Erlotinib y capecitabina

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

Erlotinib e inhibidores del proteosoma

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 300 ENTRADAS

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

Se desconoce si Erlotinib se excreta en la leche humana. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna mientras sean tratadas con Erlotinib por el daño potencial que puedan causar al niño.

Fertilidad

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad y teratogénesis

En base al mecanismo de acción, Erlotinib puede ser potencialmente teratógeno. Los datos obtenidos en pruebas de toxicidad reproductiva realizadas a ratas y conejos a dosis cercanas a la dosis máxima tolerada y/o maternalmente tóxicas mostraron toxicidad reproductiva (embriotoxicidad en ratas, reabsorción del embrión y toxicidad fetal en conejos) y de desarrollo (disminución en el crecimiento de

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 301 ENTRADAS

las crías y en la supervivencia en ratas) pero no resultó teratogénico y no dañó la fertilidad. Estos hallazgos fueron observados a exposiciones clínicamente relevantes.

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

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

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Excipientes

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

REACCIONES ADVERSAS

Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas (Erlotinib administrado en monoterapia)

En el ensayo aleatorizado, doble ciego, (Erlotinib administrado como segunda línea de tratamiento), las reacciones adversas al medicamento observadas más frecuentemente fueron rash (75%) y diarrea (54%). La mayoría fueron de gravedad grado 1/2 y no necesitaron intervención. Se observaron rash y diarrea grado 3/4 en un 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con Erlotinib y, en ambos casos, supuso el abandono del ensayo en el 1% de los pacientes. Fue necesaria la reducción de la dosis debido a rash y diarrea en un 6% y un 1% de los pacientes, respectivamente. En el ensayo, la mediana de tiempo que tardó en aparecer rash fue 8 días y la de diarrea 12 días.

Generalmente, la aparición de rash se manifiesta en forma de una erupción eritematosa y papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol usen ropa para protegerse y/o protección solar (por ejemplo, que contenga minerales).

En el ensayo pivotal, las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia (≥ 3%) en los pacientes tratados con Erlotinib que en el grupo placebo, y que ocurren en al menos el 10% de los pacientes del grupo tratado con Erlotinib, se resumen en la **Tabla 2** en función de los grados según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI-CTC).

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

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

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 302 INTERVENIDAS

Tabla 2: Reacciones adversas muy frecuentes observadas en el ensayo de Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas luego del fracaso del al menos un tratamiento quimioterápico

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

*Infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis.
**Puede producir deshidratación, hipopotasemia y falla renal.
***Rash incluida dermatitis acneiforme.

En otros dos ensayos, doble ciego, aleatorizados controlados con placebo, fase III, Erlotinib se administró como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea. Estos ensayos se llevaron a cabo en 1532 pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas avanzado, recurrente o metastásico, después de quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Erlotinib, en dichos ensayos fueron rash y diarrea (ver **Tabla 3**). No se observaron rash o diarrea de grado 4 en ninguno de los estudios. El rash y la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con Erlotinib en el 1% y en < 1% de los pacientes respectivamente, en uno de los estudios, mientras que ningún paciente abandonó el tratamiento por rash o diarrea en el otro estudio. Se requirieron modificaciones de dosis

Farm. Jorgelina Ferrari
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE A. GOTTIG
APODERADO

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 303 ENTRADAS

(interrupciones o reducciones) por el rash y la diarrea en el 8,3% y 3% de los pacientes, respectivamente, en el primer estudio, y 5,6% y 2,8% de los pacientes, respectivamente en el siguiente estudio.

Tabla 3: Reacciones adversas más frecuentes en ambos estudios

	Estudio 1*		Estudio 2*	
	Erlotinib N= 433	Placebo N= 445	Erlotinib N= 322	Placebo N= 319
	%	%	%	%
Rash, todos los grados	49,2	5,8	39,4	10,0
Grado 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrea, todos los grados	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

*Análisis de seguridad de la población

En un estudio fase III, abierto, aleatorizado, llevado a cabo en 154 pacientes, la seguridad de Erlotinib en primera línea de tratamiento en Cáncer de Pulmón a células no pequeñas con mutaciones activadoras del EGFR fue evaluada en 75 pacientes; no se han observado nuevas señales de seguridad en estos pacientes.

En dicho estudio, las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes tratados con Erlotinib fueron rash y diarrea (80% y 57% respectivamente, de cualquier grado), la mayoría fueron Grado 1/2 y se manejaron sin necesidad de intervención. Se observaron rash y diarrea de Grado 3 en un 9% y 4% de los pacientes, respectivamente. No se observó rash y diarrea Grado 4. Tanto el rash como la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con Erlotinib en el 1% de los pacientes. Se necesitaron modificaciones de la dosis (interrupciones o reducciones) por el rash y la diarrea en el 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina)

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

En el ensayo pivotal, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia (≥ 3%) en el grupo de pacientes tratados con Erlotinib 100 mg y gemcitabina versus el grupo tratado con placebo y gemcitabina y, en al menos el 10% de los pacientes tratados con Erlotinib 100 mg y gemcitabina, se resumen en la **Tabla 4** siguiendo los criterios de clasificación por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI-CTC).

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

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 304 MEDICAMENTOS ENTRADAS

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

Tabla 4: Reacciones adversas muy frecuentes observadas en el ensayo de Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina):

Grupo cohorte tratado con Erlotinib 100 mg.

	Erlotinib N = 259			Placebo N= 256		
Grado del NCI-CTC	**Cualquier grado**	**3**	**4**	**Cualquier grado**	**3**	**4**
Término MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total, de pacientes con cualquier reacción adversa	99	48	22	97	48	16
Infecciones e infestaciones						
Infección*	31	3	<1	24	6	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Pérdida de peso	39	2	0	29	<1	0
Trastornos psiquiátricos						
Depresión	19	2	0	14	<1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	16	0	0	11	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea**	48	5	<1	36	2	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Fiebre	36	3	0	30	4	0
Escalofrios	12	0	0	9	0	0

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

**Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

***Rash incluida dermatitis acneiforme.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. JORGE L. OTTIG APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 305 ENTRADAS

Otras observaciones

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

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

Las reacciones adversas observadas muy frecuentemente, en los estudios de pacientes con Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas luego del fracaso de al menos un tratamiento quimioterápico (Erlotinib administrado en monoterapia) y Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina), se describen en las **Tablas 2** y **4** mientras que otras reacciones adversas, incluyendo las observadas en otros estudios, se resumen en la **Tabla 5**.

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

Tabla 5: Resumen de reacciones adversas por grupo de frecuencia

Sistema Corporal	Muy Frecuente (≤ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco Frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raros (< 1/10.000)
Trastornos oculares		-Queratitis -Conjuntivitis[1]	-Cambios en las pestañas[2]		-Perforación de la córnea -Ulceración de la córnea - Uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		-Epistaxis	-Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)[3]		
Trastornos gastrointestinales	-Diarrea[7]	-Hemorragias gastrointestinales [4,7]	-Perforación gastrointestinal[7]		
Trastornos hepatobiliares	-Anormalidades en el test de función hepática[5]			-Falla hepática[6]	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		-Alopecia -Piel seca[1] -Paroniquia -Foliculitis -Acné/Dermatitis acneiforme -Grietas en la piel	-Hirsutismo -Cambios en las cejas -Uñas quebradizas y sueltas -Reacciones cutáneas leves como hiperpigmen-tación	-Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	-Síndrome Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica[7]
Trastornos renales y urinarios		- Insuficiencia renal[1]	- Nefritis[1] - Proteinuria[1]		

[1]En el ensayo clínico Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina).
[2]Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento y engrosamiento excesivo de las pestañas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE LAGOTTIS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 306 ADMINISTRADAS

[3]Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron Erlotinib para el tratamiento de Cáncer de Pulmón a células no pequeñas u otros tumores sólidos avanzados. Se ha observado una incidencia alta en pacientes en Japón (ver ***ADVERTENCIAS***).
[4]En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración concomitante de AINEs (ver ***PRECAUCIONES***).
[5]Incluyendo niveles incrementados de alanina aminotransferasa (ALT), aspartamo aminotransferasa (AST) y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina) y frecuentes en el ensayo clínico Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas luego del fracaso de al menos un tratamiento quimioterápico (Erlotinib administrado en monoterapia). Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas.
[6]Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o la medicación concomitante hepatotóxica (ver ***ADVERTENCIAS***).
[7]Incluye fallecimientos (ver ***ADVERTENCIAS***).

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Se han administrado dosis orales únicas de Erlotinib de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer y éstas fueron bien toleradas. Las dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas sólo luego de unos pocos días de tratamiento. En base a los datos derivados de estos ensayos, por encima de la dosis recomendada podrían darse reacciones adversas tales como diarrea, rash y un posible aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas.

Tratamiento

En caso de que exista sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ***ERLOTER®*** e iniciar un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

ERLOTER®, comprimidos recubiertos, debe ser almacenado en su envase original a temperaturas menores a 25°C.

PRESENTACIÓN

ERLOTER®/ ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg, comprimidos recubiertos:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. COTTA
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL

FOLIO 307

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57.513

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, Béccar, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE A. MOTTIG
APODERADO

Farm. Josefina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31397639-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: prospectos 4858-17-6 Certif 57513

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 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: 2018.07.02 18:51:45 -03'00'

Claudia Saidman
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: 2018.07.02 18:51:45 -03'00'

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 308 ADMINISTRADAS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

ERLOTER®
ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

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

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

ERLOTER® está indicado para adultos. Le pueden recetar este medicamento si padece Cáncer de Pulmón a células no pequeñas en un estado avanzado. Se lo pueden recetar como tratamiento inicial, si sus células cancerígenas presentan mutaciones por deleciones en el exón 19 o substituciones en el exón 21 (L858R) en el EGFR. Se lo pueden recetar, si su enfermedad ha permanecido estable después de la quimioterapia inicial, o si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenar su enfermedad.

También le pueden recetar ***ERLOTER®*** en combinación con otra droga denominada gemcitabina, si padece de Cáncer de Páncreas en un estado metastásico.

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

No tome *ERLOTER®*:

- Si es alérgico a Erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7).

Advertencias y Precauciones

- Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de Erlotinib en su sangre o influir en su efecto por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol,

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. JORGELINA FERRINI APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina o Hipérico -Hierba de San Juan- o inhibidores de proteosoma), consulte a su médico. En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de ***ERLOTER®*** y, por lo tanto, su médico necesitaría ajustar su tratamiento. Su médico debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando ***ERLOTER®***.

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

- Si está tomando estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), ya que ***ERLOTER®*** puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con ese medicamento que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiolisis) provocando daño en el riñón, consulte a su médico.

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

Debe comentar a su médico:

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

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

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

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

- Si presenta empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, mayor lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, por favor informe a su médico o enfermera inmediatamente ya que puede necesitar tratamiento urgente.

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

Enfermedad del hígado o riñón

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

Trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JOPA ... APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

Fumadores

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

Niños y adolescentes

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

Uso de *ERLOTER®* con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Toma de *ERLOTER®* con los alimentos y bebidas

No tome ***ERLOTER®*** con alimentos. Ingerirlo 1 hora antes o 2 horas después de haber comido.

Embarazo y lactancia

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

Si queda embarazada mientras está tomando ***ERLOTER®***, informe a su médico inmediatamente ya que él decidirá la conveniencia o no de continuar el tratamiento.

No debe amamantar a su bebé si está tomando ***ERLOTER®***.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Hipersensibilidad

ERLOTER® contiene un azúcar llamado lactosa monohidrato.
Si su médico le ha informado que padece de una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar ***ERLOTER®***

3. ¿Cómo tomar *ERLOTER®*?

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE D. ROTTIS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 311 DE ENTRADAS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

El comprimido debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de haber ingerido alimentos.

La dosis habitual es 1 comprimido de ***ERLOTER® 150 mg*** por día si padece Cáncer de Pulmón a células no pequeñas.

La dosis habitual es 1 comprimido de ***ERLOTER® 100 mg*** por día si padece Cáncer de Páncreas metastásico. ***ERLOTER®*** se utiliza en combinación con gemcitabina.

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

Si toma más *ERLOTER®* del que debe:

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

Si olvidó tomar *ERLOTER®*:

Si olvida tomar una o más dosis de ***ERLOTER®***, contacte tan pronto como pueda con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con *ERLOTER®*:

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *ERLOTER®*?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Si tiene alguno de los efectos adversos mencionados, contacte con su médico tan pronto como sea posible. En algunos casos, su médico puede que tenga que reducirle la dosis o interrumpir el tratamiento con ***ERLOTER®***.

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

ORIGINAL
ANMAT FOLIO 312 DE ENTRADAS

- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis / queratoconjuntivitis (muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) y queratitis (frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

- Forma de afectación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial. Esta enfermedad puede también estar relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si de pronto tiene síntomas como dificultad para respirar asociada con tos o fiebre, contacte inmediatamente a su médico ya que podría presentar esta enfermedad. Su médico podría decidir interrumpir permanentemente su tratamiento con ***ERLOTER®***.

- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas). Si tiene dolor abdominal intenso informe a su médico. Informe también a su médico si previamente ha tenido una úlcera péptica o enfermedad diverticular, ya que esto puede aumentar el riesgo de presentar perforaciones gastrointestinales.

- En raros casos se observó falla hepática (raro: puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas). Si sus análisis de sangre indican cambios graves en su función hepática, su médico puede necesitar interrumpir su tratamiento.

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

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

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

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

ORIGINAL

ANMAT FOLIO 313 DE ENTRADAS

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

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

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

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

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

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

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

5. Sobredosificación con *ERLOTER®*

Síntomas

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

Tratamiento

En caso de que exista sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ***ERLOTER®*** e iniciar un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de *ERLOTER®*

ERLOTER®, comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE A. LOGOTETIS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7. Información adicional de *ERLOTER®*

Composición

El principio activo es Erlotinib. Cada comprimido recubierto contiene 25 mg, 100 mg y 150 mg.

Cada comprimido recubierto de ***ERLOTER® 25 mg*** contiene: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato sódico, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

Cada comprimido recubierto de ***ERLOTER® 100 mg*** contiene: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato sódico, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

Cada comprimido recubierto de ***ERLOTER® 150 mg*** contiene: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato sódico, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

Presentación de *ERLOTER®*

ERLOTER®/ ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg, comprimidos recubiertos:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse
con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:
011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar
o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescripta y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.
Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.
Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551
O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 57.513

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE A. MATTING
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 315

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, Béccar – Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE C. GOTTIG
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Tecnica
TUTEUR S.A C.I.F.I.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31397865-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: inf pacientes 4858-17-6 Certif 57513

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: 2018.07.02 18:53:04 -03'00'

Claudia Saidman
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: 2018.07.02 18:53:05 -03'00'