420 mm x 325 mm

RELOTIB®
ERLOTINIB 25, 100 y 150 mg.
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

RELOTIB® 25 mg
Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de Erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: Lactosa Monohidrato 27,18 mg, Celulosa Microcristalina 35,00 mg, Almidón Glicolato de Sodio 8,00 mg, Laurilsulfato de Sodio 1,00 mg, Estearato de Magnesio 1,50 mg, Opadry II 85F28751 White 3,00 mg.
RELOTIB® 100 mg
Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: Lactosa Monohidrato 69,23 mg, Celulosa Microcristalina 147,31 mg, Almidón Glicolato de Sodio 24,00 mg, Laurilsulfato de Sodio 3,00 mg, Estearato de Magnesio 7,20 mg, Opadry II 85F28751 White 10,80 mg.
RELOTIB® 150 mg
Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de Erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: Lactosa Monohidrato 103,85 mg, Celulosa Microcristalina 220,96 mg, Almidón Glicolato de Sodio 36,00 mg, Laurilsulfato de Sodio 4,50 mg, Estearato de Magnesio 10,80 mg, Opadry II 85F28751 White 16,20 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico inhibidor de la proteinquinasa de tirosina.
Código ATC: L01XE03.

INDICACIONES
Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Erlotinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).
La monoterapia con erlotinib está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos).
La monoterapia con erlotinib 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 (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos).
Los resultados de dos ensayos clínicos de Fase III, aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo, llevados a cabo en primera línea en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no demostraron beneficios clínicos con la administración simultánea de erlotinib y quimioterapia a base de platino [carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino]: por lo tanto, su uso no se recomienda en esos casos (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos).
Cáncer de páncreas
Erlotinib, en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular.
Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización antiapoptótica y proliferativa. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones positivas del EGFR se atribuye a la estrecha unión de erlotinib al sitio del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señalización, se detiene la proliferación celular, y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se observa regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.
Propiedades Farmacocinéticas
Absorción y distribución
Aproximadamente el 60% de erlotinib se absorbe después de su administración por vía oral; asimismo, se ha observado un aumento sustancial de la biodisponibilidad cuando se coadministra con la ingesta de alimentos, llegando casi hasta el 100%.
Los máximos niveles plasmáticos se alcanzan 4 horas después de la dosis. La solubilidad del erlotinib depende del pH. La solubilidad del erlotinib disminuye a medida que aumenta el pH.
La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la concentración máxima (Cmáx) en un 46% y 61% respectivamente. Cuando se administró erlotinib dos horas después de la dosis de 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H2, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib se redujo un 33% y la Cmáx un 54%. Cuando se administraron 150 mg de erlotinib con ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la anterior dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la Cmáx disminuyeron en un 15% y 17% respectivamente (ver Posología y formas de administración).
Después de la absorción, erlotinib se une aproximadamente en un 93% con las proteínas plasmáticas, como la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1 (AAG). El volumen de distribución aparente de erlotinib es de 232 litros.
Metabolismo y eliminación
Un análisis de farmacocinética poblacional en 591 pacientes que recibieron erlotinib, como régimen de segunda y tercera línea, mostró una mediana de vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la estabilidad de la concentración plasmática sería de 7-8 días. No se observaron efectos significativos de las covariables de edad, peso corporal o género del paciente. Se observó un aumento de 24% en el índice de depuración de erlotinib en los fumadores.
Un análisis adicional de farmacocinética poblacional se llevó a cabo con 291 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas a los que se les administró erlotinib como tratamiento de mantenimiento. El análisis demostró que las covariables que afectaron la depuración de erlotinib en dicha población fueron similares a aquellas del análisis anterior. No se identificaron efectos nuevos de las covariables.
Un tercer análisis de farmacocinética de población que se llevó a cabo incorporó datos de erlotinib de 204 pacientes con cáncer de páncreas que recibieron erlotinib más gemcitabina. Se observaron resultados similares a aquellos del análisis anterior. No se identificaron efectos nuevos de las covariables. La coadministración de gemcitabina no afectó la depuración plasmática del erlotinib.
Los resultados de los ensayos sobre el metabolismo del citocromo P-450 in vitro demostraron que erlotinib se metaboliza principalmente por vía de la CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP1A2 y la isoforma extrahepática CYP1A1. Después de la administración de una dosis de 100 mg por vía oral, se recuperó el 91% de la dosis; a saber, el 83% en las heces con 1% de la dosis como principio activo intacto y el 8% en la orina con 0,3% de la dosis como principio activo intacto.
El consumo de cigarrillos reduce la exposición a erlotinib. En el ensayo Fase III de cáncer de pulmón de células no pequeñas, los fumadores actuales lograron concentraciones plasmáticas mínimas de erlotinib en el estado de equilibrio de alrededor de 2 veces menor que los ex fumadores o que los pacientes que nunca fumaron. Dicho efecto se acompañó con un aumento del 24% en la depuración plasmática aparente de erlotinib. En otro estudio que evaluó la farmacocinética de la dosis única de erlotinib en voluntarios sanos, los fumadores activos eliminaron la droga más rápido que los ex fumadores o que los voluntarios que nunca fumaron. El ABC0-infinito en fumadores fue de alrededor de 1/3 a 1/2 en comparación con ex fumadores y con aquellos que nunca fumaron. En otro ensayo que se llevó a cabo en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (N=35) que aún eran fumadores, los análisis farmacocinéticos en el estado de equilibrio mostraron un aumento de la exposición proporcional a la dosis de erlotinib cuando la misma se aumentó de 150 mg a 300 mg. Sin embargo, se desconoce cuál sería la dosis exacta para recomendar en pacientes que actualmente fuman (ver Posología y formas de administración).
Farmacocinética en poblaciones especiales
- Pacientes con insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina total > LNM o escala Child Pugh A, B y C) se deben monitorear atentamente durante la terapia con erlotinib. El tratamiento con erlotinib debe utilizarse con extremo cuidado en pacientes con bilirrubina total >3x LNM (ver Precauciones y advertencias; Reacciones adversas; y Posología y formas de administración). Las pruebas in vitro e in vivo sugieren que erlotinib es eliminado principalmente por el hígado. Sin embargo, la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (escala Child Pugh B) en comparación con pacientes con funciones hepáticas adecuadas, incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas.
- Pacientes con insuficiencia renal: en la orina se excreta menos del 9% de la monodosis. Todavía no se han llevado a cabo estudios en pacientes con compromiso de la función renal.

Datos preclínicos sobre seguridad
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad
Aún no se ha evaluado el potencial carcinogénico de erlotinib, pero se ha estudiado su posible efecto genotóxico en una serie de ensayos in vitro sobre mutación bacteriana, aberración cromosómica del linfocito humano y mutación celular en los mamíferos, y un experimento in vivo de micronúcleos en la médula ósea del ratón que no produjo daños genéticos. Erlotinib no causó trastornos en la fertilidad de las ratas hembras ni en los machos.
Estudios clínicos
Terapia de primera línea en CPCNP para pacientes con mutaciones activadoras del EGFR (Erlotinib administrado como monoterapia).
La eficacia de erlotinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR, fue demostrada en un estudio abierto fase 3 aleatorizado. Este estudio fue 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 erlotinib 150 mg/día o hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en dobletes con derivados del platino.
El objetivo primario de sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador fue determinado en un análisis interino preplaneado (n=153, HR=0,42, IC 95%: 0,27 a 0,64; p < 0,0001 para el grupo de erlotinib – n=77 – en relación al grupo de quimioterapia – n=76 -). Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad. La mediana para SLP fue de 9,4 y 5,2 meses para la rama de erlotinib y quimioterapia respectivamente y la tasa de mejor respuesta general (RC/RP) fue de 54% y 10,5% (p < 0,0001). Los resultados de SLP fueron confirmados por una revisión independiente de los rastreos por imágenes, siendo la mediana de 10,4 meses en el grupo de erlotinib comparada con 5,4 meses en el grupo de quimioterapia (HR = 0,47, IC 95%: 0,27 a 0,78; p = 0,003).
El número de pacientes incluido en la SLP evaluada por el investigador fue de 129, el número de pacientes evaluados por el IRC (Comité de Revisión Independiente) fue 107. La tasa de concordancia general entre la evaluación de la SLP del investigador y del IRC fue del 70%. Los datos de sobrevida global estaban inmaduros al momento del análisis interino (HR = 0,80, IC 95%: 0,47 a 1,37; p = 0,4170).
En un análisis exploratorio posterior (n=173) se observó un beneficio significativo en la SLP (HR = 0,37, IC 95%: 0,27 a 0,54; p < 0,0001; SLP mediana fue 9,7 y 5,2 meses) y la tasa de mejor respuesta general (58,1% versus 14,9%, p < 0,0001) con erlotinib comparado con quimioterapia. Los datos de sobrevida global estaban aún inmaduros al momento del análisis actualizado exploratorio (HR = 1,04, IC 95%: 0,65 a 1,68, p = 0,8702).
Cáncer de pulmón de células no pequeñas – estudio de mantenimiento (Erlotinib administrado como monoterapia)
Se demostró la eficacia y seguridad de erlotinib como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que se llevó a cabo en 26 países, en 889 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó durante la quimioterapia de primera línea a base de platino.
Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para recibir 150 mg de erlotinib o placebo por vía oral una vez por día (438 erlotinib, 451 placebo) hasta la progresión de la enfermedad o hasta desarrollar toxicidad inaceptable. El objetivo principal del estudio fue determinar si la administración de erlotinib 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 pacientes con tumores con expresión positiva de los receptores de factor de crecimiento epidérmico por ensayo inmunohistoquímico. Las características demográficas estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1
Características demográficas y de la enfermedad

Características	Erlotinib (N=438) N	(%)	Placebo (N=451) N	(%)
Género				
Femenino	117	(27)	113	(25)
Masculino	321	(73)	338	(75)
Edad (años)				
≥65	148	(34)	151	(33)
<65	290	(66)	300	(67)
Estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas				
Estadio no resecable IIIB	116	(26)	109	(24)
Estadio IV	322	(74)	342	(76)
Raza				
Caucásica	370	(84)	376	(83)
Negra	3	(<1)	1	(<1)
Asiática	62	(14)	69	(15)
Otras	3	(<1)	5	(1)
Estadio funcional ECOG al inicio				
0	135	(31)	145	(32)
1	303	(69)	306	(68)
EGFR IHC				
Positivo	308	(70)	313	(69)
Negativo	62	(14)	59	(13)
Indeterminado	16	(4)	24	(5)
Faltante	52	(12)	55	(12)
Histología				
Escamoso	166	(38)	194	(43)
Adenocarcinoma incluyendo bronquioloalveolar	205	(47)	198	(44)
Célula grande	21	(5)	24	(5)
Otros	46	(11)	35	(8)
Antecedentes de fumador				
Fumador actual	239	(55)	254	(56)
Nunca fue fumador	77	(18)	75	(17)
Ex fumador	122	(28)	122	(27)

Antecedentes de fumador: fumador actual = fumador al momento de aleatorización o que haya dejado de fumar 1 año antes de la aleatorización.

Se evaluó la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en la población según la intención de tratar. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 2.

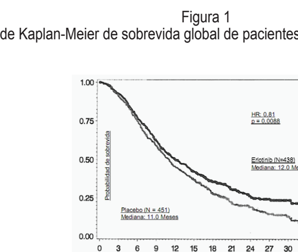
Tabla 2
Resultados de eficacia (población según intención de tratar)

	Mediana en meses (IC 95%) Erlotinib 150 mg N=438	Mediana en meses (IC 95%) Placebo N=451	Indice de riesgo (HR)(1) (IC 95%)	Valor p(2)
Sobrevida libre de progresión basada en la evaluación del investigador	2,8 (2,8 – 3,1)	2,6 (1,9 – 2,7)	0,71 (0,62 – 0,82)	p<0,0001
Sobrevida global	12,0 (10,6 – 13,9)	11,0 (9,9 – 12,1)	0,81 (0,70 – 0,95)	P 0,0088

(1) Modelo de regresión univariado de Cox.
(2) Prueba de rangos logarítmicos no estratificados.

La Figura 1 muestra la Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global de la población con intención de tratamiento.

Figura 1
Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global de pacientes por grupo de tratamiento



Nota: HR está basada en un modelo de regresión univariado de Cox.

Los índices de riesgo para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes con tumores positivos para los receptores de factor de crecimiento epidérmico fueron de 0,69 (IC 95%: 0,58 – 0,82) y 0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,93), respectivamente. Los índices de riesgo para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes con tumores negativos para los receptores de factor de crecimiento epidérmico fueron de 0,77 (IC 95%: 0,51 – 1,14) y 0,91 (IC 95%: 0,59 – 1,38), respectivamente.
Los pacientes con adenocarcinoma mostraron un índice de riesgo para la sobrevida global de 0,77 (IC 95%: 0,61 – 0,97) y los pacientes con histología escamosa mostraron un índice de riesgo para la sobrevida global de 0,86 (IC 95%: 0,68 – 1,10).
Cáncer de pulmón de células no pequeñas – estudio en segunda/tercera línea
La eficacia y la seguridad de erlotinib se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo en 731 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de, por lo menos, un régimen de quimioterapia. Se aleatorizó 2:1 a los pacientes para recibir 150 mg de erlotinib o placebo (488 erlotinib, 243 placebo) diarios, por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta desarrollar toxicidad inaceptable. Los parámetros del estudio incluyeron la sobrevida global, la tasa de respuestas y la sobrevida libre de progresión. También se examinó la duración de la respuesta. El parámetro principal fue la sobrevida global. El estudio se llevó a cabo en 17 países.
En la Tabla 3 se resumen las características demográficas y clínicas de la población en estudio. Las características demográficas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes eran de sexo masculino. Aproximadamente, la cuarta parte de ellos tenía un estado funcional 2 ECOG al inicio, y el 9% tenía un estado funcional 3. El cincuenta por ciento de los pacientes había recibido sólo un régimen previo de quimioterapia, mientras que alrededor de las tres cuartas partes de estos pacientes habían fumado en algún momento.

Tabla 3
Características demográficas y clínicas

Características	Erlotinib (N=488) N	(%)	Placebo (N=243) N	(%)
Género				
Femenino	173	(35)	83	(34)
Masculino	315	(65)	160	(66)
Edad (años)				
<65	299	(61)	153	(63)
≥65	189	(39)	90	(37)
Raza				
Caucásica	379	(78)	188	(77)
Negra	18	(4)	12	(5)
Asiática	63	(13)	28	(12)
Otras	28	(6)	15	(6)
Estadio funcional ECOG al inicio*				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
Pérdida de peso durante los 6 meses anteriores				
<5%	320	(66)	166	(68)
5 – 10%	96	(20)	36	(15)
>10%	52	(11)	29	(12)
Desconocido	20	(4)	12	(5)
Antecedentes de fumador				
Nunca fue fumador	104	(21)	42	(17)
Actual o ex fumador	358	(73)	187	(77)
Desconocido	26	(5)	14	(6)
Clasificación histológica				
Adenocarcinoma	246	(50)	119	(49)
Escamoso	144	(30)	78	(32)
Célula grande no diferenciada	41	(8)	23	(9)
Células no pequeñas mixtas	11	(2)	2	(<1)
Otros	46	(9)	21	(9)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización (meses)				
<6	63	(13)	34	(14)
6 – 12	157	(32)	85	(35)
>12	268	(55)	124	(51)
Mejor respuesta a la terapia anterior al inicio*				
RC/RP	196	(40)	96	(40)
PE	101	(21)	51	(21)
EE	191	(39)	96	(40)
Cantidad de regímenes previos al inicio*				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
Exposición al platino previa al inicio*				
Si	454	(93)	224	(92)
No	34	(7)	19	(8)

* Factor de estratificación según se documentó al inicio; la distribución difiere levemente de los valores informados al momento de aleatorización.

En la Tabla 4 se detallan los resultados del estudio.

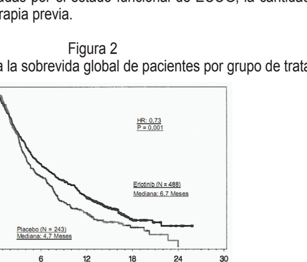
Tabla 4
Resultados de eficacia

	Erlotinib	Placebo	Indice de Riesgo HR(1)	IC 95%	Valor-p
Sobrevida global mediana	6,7 meses	4,7 meses	0,73	0,61 – 0,86	<0,001(2)
1 año de sobrevida	31,2%	21,5%	-	-	-
Sobrevida libre de progresión mediana	9,9 semanas	7,9 semanas	0,59	0,50 – 0,70	<0,001(2)
Respuesta tumoral (RC+RP)	8,9%	0,9%	-	-	<0,001(3)
Mediana de duración de la Respuesta	34,3 semanas	15,9 semanas	-	-	-

(1) Modelo de regresión de Cox con las siguientes variables: estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.
(2) Prueba de Log-Rank a dos colas estratificada por el estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.
(3) Prueba exacta de Fisher a dos colas.

La sobrevida se evaluó en la población por intención de tratar. La Figura 2 representa las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global. Para el análisis primario de sobrevida global y el análisis de sobrevida libre de progresión se utilizaron pruebas de Log-Rank a dos colas estratificadas por el estado funcional de ECOG, la cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

Figura 2
Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global de pacientes por grupo de tratamiento



Nota: El HR corresponde al modelo de regresión de Cox con las siguientes variables: estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa. El valor-p corresponde a la prueba de Log-Rank a dos colas estratificada por el estado funcional de ECOG, cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas – Erlotinib administrado simultáneamente con la quimioterapia
Los resultados de dos ensayos multicéntricos, controlados con placebo, aleatorizados, de más de 1.000 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico tratados en primera línea no mostraron beneficios clínicos de la administración concomitante de erlotinib con quimioterapia a base de platino [carboplatino y paclitaxel (Erlotinib, N = 526) o gemcitabina y cisplatino (Erlotinib, N = 580)].
Carcinoma de páncreas – Erlotinib administrado simultáneamente con gemcitabina
La eficacia y la seguridad de erlotinib en combinación con gemcitabina, como tratamiento de primera línea, se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo, en 569 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 para recibir diariamente 100 mg o 150 mg de erlotinib o placebo en un esquema posológico continuo más gemcitabina IV [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 (ver el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas)]. Erlotinib o placebo se tomaron diariamente por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta lograr una toxicidad inaceptable. El parámetro principal fue la sobrevida global y los parámetros secundarios incluían la tasa de respuestas y la sobrevida libre de progresión. También se examinó la duración de la respuesta. El estudio se llevó a cabo en 18 países. Se aleatorizó un total de 285 pacientes para recibir gemcitabina más erlotinib (261 pacientes en la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la cohorte de 150 mg) y se aleatorizaron 284 pacientes para recibir gemcitabina más placebo (260 pacientes en la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la cohorte de 150 mg). La cohorte de 150 mg incluyó muy pocos pacientes como para obtener conclusiones.
La Tabla 5 resume las características demográficas y clínicas de la población del estudio aleatorizado de 100 mg de erlotinib más gemcitabina o placebo más gemcitabina. Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento excepto por una leve proporción superior de mujeres en el grupo tratado con erlotinib (51%), en comparación con el grupo que recibía placebo (44%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de aproximadamente 1 mes. La mayoría de los pacientes presentaron metástasis al ingresar al estudio, como manifestación inicial del cáncer de páncreas.

Tabla 5
Características demográficas y de la enfermedad: Cohorte de 100 mg

Características	Erlotinib + gemcitabina (N=261) N	(%)	Placebo + gemcitabina (N=260) N	(%)
Género				
Femenino	134	(51)	114	(44)
Masculino	127	(49)	146	(56)
Edad (años)				
<65	136	(52)	138	(53)
≥65	125	(48)	122	(47)
Raza				
Caucásica	225	(86)	231	(89)
Negra	8	(3)	5	(2)
Asiática	20	(8)	14	(5)
Otras	8	(3)	10	(3)
Estadio funcional ECOG*				
0	82	(31)	83	(32)
1	134	(51)	132	(51)
2	44	(17)	45	(17)
Desconocido*	1	(<1)	0	(0)
Estado de la enfermedad al inicio**				
Localmente avanzada	61	(23)	63	(24)
Metástasis a distancia	200	(77)	197	(76)

* Desconocido, incluye las respuestas de "desconocido" y sin determinar.
** Factor de estratificación según se documentó al inicio; la distribución difiere levemente de los valores informados al momento de aleatorización.

Los resultados del estudio se detallan en la Tabla 6.

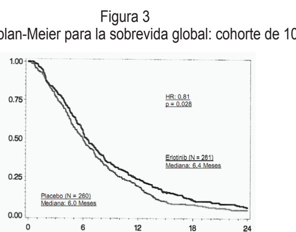
Tabla 6
Resultados de eficacia: Cohorte de 100 mg.

	Erlotinib + Gemcitabina	Placebo + Gemcitabina	Indice de Riesgo HR(1)	IC 95%	Valor-p
Sobrevida global mediana	6,4 meses 250 fallecidos	6,0 meses 254 fallecidos	0,81	0,68 – 0,97	0,028(2)
1 año de sobrevida	23,8%	19,4%	-	-	-
Sobrevida libre de progresión mediana	3,8 meses 225 eventos	3,5 meses 232 eventos	0,76	0,64 – 0,92	0,006(2)
Respuesta tumoral (RC+RP)	8,6%	7,9%	-	-	0,87(3)
Mediana de duración de la respuesta	23,9 semanas	23,3 semanas	-	-	-

(1) Modelo de regresión de Cox con las siguientes covariables: estado funcional de ECOG y extensión de la enfermedad.
(2) Prueba de Log-Rank a dos colas estratificada por el estado funcional de ECOG y extensión de la enfermedad.
(3) Prueba exacta de Fisher a dos colas.

La sobrevida se evaluó en la población por intención de tratar. La Figura 3 representa las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global en la cohorte de 100 mg. Para el análisis primario de sobrevida global y el análisis de sobrevida libre de progresión se utilizaron pruebas de Log-Rank a dos colas estratificadas por el estado funcional de ECOG, la cantidad de regímenes previos, platino previo, mejor respuesta a la quimioterapia previa.

Figura 3
Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global: cohorte de 100 mg



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

En un análisis post-hoc, los pacientes en la rama de erlotinib que desarrollaron erupción cutánea tuvieron un más larga sobrevida comparados con los pacientes que no lo hicieron (sobrevida global mediana 7,2 meses vs 5 meses, HR = 0,61). Noventa por ciento de los pacientes que recibieron erlotinib presentaron erupción cutánea dentro de los primeros 44 días. El tiempo mediano hasta la aparición de la erupción fue de 10 días.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis diaria recomendada de erlotinib es de 150 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable. No existen evidencias de que el tratamiento produzca beneficios terapéuticos una vez detectada la progresión de la enfermedad.
Cáncer de páncreas
La dosis diaria recomendada de erlotinib es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos, en combinación con gemcitabina (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios Clínicos; y el prospecto de envase de gemcitabina). El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable.
En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento, deberá reevaluarse la prosecución de la terapia con erlotinib (ver Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).
Modificaciones de dosis
En pacientes con inicio agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, como disnea, tos o fiebre, se deberá interrumpir el tratamiento con erlotinib hasta establecer el diagnóstico. Si se diagnosticara una enfermedad intersticial pulmonar, el tratamiento con erlotinib deberá discontinuarse e iniciarse un tratamiento apropiado (ver Precauciones y advertencias).
Discontinuar el tratamiento con erlotinib en caso de insuficiencia hepática o perforaciones gastrointestinales. Interrumpir o discontinuar el tratamiento con erlotinib en pacientes con deshidratación que corren el riesgo de sufrir insuficiencia renal, en pacientes con afecciones severas de piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa o en pacientes con trastornos oculares agudos/agravados (ver Precauciones y advertencias; Insuficiencia renal, Hepatotoxicidad, Pacientes con insuficiencia hepática, Perforación gastrointestinal, Trastornos de piel bullosa y exfoliativa, y Trastornos oculares).
Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no respondan a la loperamida o que se deshidraten pueden requerir una reducción de la dosis o una interrupción temporal de la terapia. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.
Cuando sea necesaria una reducción en la dosis de erlotinib, la misma debe reducirse de a 50 mg.
En pacientes que estén tomando erlotinib junto con un potente inhibidor del CYP3A4, tales como, pero no limitado a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, o pomelo o jugo de pomelo, deberá considerarse una reducción de la dosis si ocurrieran reacciones adversas severas. De forma similar, en pacientes quienes estén tomando erlotinib con un inhibidor tanto de CYP3A4 y de CYP1A2 como la ciprofloxacina, deberá también considerarse una reducción de dosis de erlotinib si ocurrieran reacciones adversas severas (ver Interacciones).
El pretratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en alrededor de 2/3 a 4/5. Es altamente recomendable el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad sobre el inductor CYP3A4. Si un tratamiento alternativo no está disponible, deberá considerarse el aumento de la dosis de erlotinib con intervalos cada dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente.
La dosis máxima de erlotinib estudiada en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si se aumenta la dosis de erlotinib, la dosis deberá disminuirse inmediatamente hasta la dosis inicial una vez que se discontinúe la administración con rifampicina o con otros inductores. Otros inductores CYP3A4 incluyen, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros. Estos dos últimos deberían evitarse en lo posible (ver Interacciones).
Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa consumiendo cigarrillos, puede considerarse un aumento prudente de la dosis de erlotinib que no exceda los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Sin embargo, la eficacia y seguridad a largo plazo (>14 días) de una dosis mayor a la recomendada inicialmente no se estableció en pacientes que continúan fumando. Si se aumenta la dosis de erlotinib, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial una vez que se cese con el cigarrillo (ver Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).
Erlotinib es eliminado por el metabolismo hepático y la excreción biliar. A pesar que la exposición al erlotinib era similar en pacientes con funciones hepáticas levemente perjudicadas (escala Child-Pugh B), los pacientes con problemas hepáticos (bilirrubina total > ULN o escala Child-Pugh A, B y C) deben monitorearse atentamente durante la terapia con erlotinib (ver Precauciones y advertencias; Pacientes con insuficiencia hepática). El tratamiento con erlotinib debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con una bilirrubina total > 3 x ULN. Si los cambios en las funciones hepáticas son severos, como el duplicado de la bilirrubina total y/o triplicado de las transaminasas en el marco de los valores del pretratamiento fuera del margen normal, la dosis de erlotinib debe interrumpirse. En el marco del empeoramiento de las pruebas de las funciones hepáticas, antes de que se vuelvan severas, debe considerarse una interrupción o reducción de la dosis con pruebas frecuentes de monitoreo de las funciones hepáticas. La dosis de erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si la bilirrubina total es >3 x ULN y/o las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales de pretratamiento (ver Precauciones y advertencias; Hepatotoxicidad, Pacientes con insuficiencia hepática, Poblaciones especiales; Reacciones adversas; Experiencia en Ensayos clínicos).

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Toxicidad pulmonar
Casos raros de neumopatía intersticial (ILD), algunos con desenlace fatal se han señalado en pacientes tratados con erlotinib por cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado. En los estudios aleatorizados de agente único para cáncer de pulmón de células no pequeñas (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos), la incidencia de casos de enfermedad intersticial pulmonar en pacientes tratados con erlotinib contra los tratados con placebo fue del 0,7% contra 0% en el estudio de mantenimiento y del 0,8% para ambos grupos en el estudio de segunda y tercera línea.
En el estudio sobre cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina (ver Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos), la incidencia de casos de enfermedad intersticial pulmonar fue del 2,5% en el grupo que recibió tratamiento con erlotinib más gemcitabina contra el 0,4% del grupo que recibió tratamiento con placebo más gemcitabina.
La incidencia total de los casos de enfermedad intersticial pulmonar en todos los estudios realizados en aproximadamente 32.000 pacientes tratados con erlotinib fue de alrededor del 1,1% (incluyendo estudios no controlados y estudios con quimioterapia simultánea).
Los diagnósticos de pacientes que se sospecha padecen de enfermedad tipo pulmonar intersticial incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquiolitis obliterativa, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo e infiltración pulmonar. Los síntomas aparecieron desde los 5 días a más de 9 meses (mediana de 39 días) luego de comenzar el tratamiento con erlotinib.
En los ensayos sobre cáncer pulmonar, la mayoría de los casos se asociaron con factores que confundían o influían sobre el diagnóstico, tales como la quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.
En el caso de un comienzo agudo sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre, la terapia con erlotinib deberá interrumpirse hasta realizar la evaluación diagnóstica. Si se diagnostica una enfermedad intersticial pulmonar, debe discontinuarse el tratamiento con erlotinib e iniciarse uno apropiado (ver Posología y formas de administración).
Insuficiencia renal
Se han informado casos de síndrome hepato-renal, fallas renales agudas (incluyendo eventos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios y llegaron hasta problemas hepáticos al comienzo, mientras que otros fueron asociados con deshidratación severa debido a diarrea, vómitos y/o anorexia o uso simultáneo de quimioterapia. En el caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo contributivos para insuficiencia renal (por ejemplo, enfermedad renal preexistente, afecciones clínicas o medicamentos que pudieran conducir a una enfermedad renal, u otras afecciones clínicas u otras situaciones predisponentes, incluyendo edad avanzada), deberá interrumpirse el tratamiento con erlotinib y deberán tomarse medidas apropiadas para rehidratar intensamente al paciente. Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y soluciones con electrolitos para los pacientes con riesgo de deshidratación (ver Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).
Hepatotoxicidad
Se informaron casos de fallas hepáticas y síndrome hepato-renal (incluyendo eventos fatales) durante el uso de erlotinib, particularmente en pacientes con problemas hepáticos al comienzo. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. En el caso de empeoramiento, debe considerarse la interrupción o reducción con pruebas frecuentes de monitoreo. Si la bilirrubina total es >3 x ULN y/o las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales del pre-tratamiento, la dosis de erlotinib deberá interrumpirse o discontinuarse (ver Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos; Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).
Pacientes con insuficiencia hepática
En un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática moderada (escala Child-Pugh B) relacionada con el padecimiento de un tumor hepático significativo, 10 a 15 pacientes fallecieron bajo tratamiento o dentro de los 30 días de la última dosis de erlotinib. Un paciente falleció debido a síndrome hepato-renal, un paciente falleció debido al progreso rápido de la insuficiencia hepática y los ocho restantes fallecieron debido a una enfermedad progresiva. Seis de los diez pacientes que fallecieron tenían una bilirrubina total al inicio de >3 x ULN que sugería disfunción hepática severa. El tratamiento con erlotinib debe realizarse con precaución en pacientes que presenten una bilirrubina total >3 x ULN. Pacientes con disfunción hepática (bilirrubina total >ULN o escala Child-Pugh A, B y C) deben ser monitoreados durante la terapia con erlotinib. La dosis de erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en las funciones son severos, como la duplicación de la bilirrubina total y/o aumento de tres veces de las transaminasas en el marco de valores de pre-tratamiento fuera del margen normal (ver Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas; y Posología y formas de administración, Modificación de dosis).
Perforación gastrointestinal
Se ha informado perforación gastrointestinal (incluyendo víctimas fatales) en pacientes que recibieron erlotinib. Los pacientes que reciben agentes concomitantes antiangiogénicos, corticosteroides, "AINEs" (tipo de analgésico y antiinflamatorio) y/o quimioterapia basada en taxanos, o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo (ver Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos). Discontinúe permanentemente el tratamiento con erlotinib en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.
Dermatitis bullosa y exfoliativa
Se han informado afecciones de la piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fue fatal (ver Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos). Si el paciente presenta condiciones severas de piel bullosa, ampollada o exfoliativa, discontinúe o interrumpa el tratamiento con erlotinib.
Infarto de miocardio/isquemia
En el ensayo de carcinoma pancreático, seis pacientes (incidencia del 2,3%) del grupo que recibió tratamiento con erlotinib/gemcitabina desarrollaron infartos/isquemias miocárdicas. Uno de estos pacientes falleció debido a un infarto del miocardio. En comparación, tres pacientes del grupo que recibió tratamiento con placebo/gemcitabina desarrollaron infartos del miocardio (incidencia del 1,2%) y uno de ellos falleció debido al infarto de miocardio.
Accidente cerebrovascular
En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, seis pacientes del grupo de tratamiento con erlotinib/gemcitabina desarrollaron accidentes cerebrovasculares (incidencia del 2,3%). Uno de estos fue hemorrágico y fue el único caso fatal. En comparación, en el grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina no hubo accidentes cerebrovasculares.
Anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia
En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, dos pacientes del grupo de tratamiento con erlotinib/gemcitabina desarrollaron anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia (incidencia 0,8%). Ambos pacientes recibieron erlotinib/gemcitabina simultáneamente. En comparación, en el grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina no hubo casos de anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia.
Trastornos oculares
Se informaron perforaciones de la córnea o úlceras durante el uso de erlotinib. Otros desórdenes oculares, incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis sicca o queratitis se observaron en el tratamiento con erlotinib y son conocidos factores de riesgo para la úlcera/perforación de la córnea (ver Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos). Si los pacientes presentan desórdenes oculares agudos, como dolor ocular, interrumpa o discontinúe el tratamiento con erlotinib.
Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis tales como inflamación aguda ocular o empeoramiento de una existente, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojo rojo, deberán ser derivados prontamente a un oftalmólogo. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento con erlotinib deberá interrumpirse o discontinuarse. Si se diagnostica queratitis, deberán considerarse en forma cuidadosa los riesgos y beneficios de continuar con erlotinib. Erlotinib deberá ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis y ulceración. Han sido reportados muy raros casos de ulceración o perforación corneal, durante la terapia con erlotinib.
Indice internacional normalizado elevado y hemorragias ocasionales
En los estudios clínicos se han informado aumentos del Indice Internacional Normalizado (INR) y episodios ocasionales de hemorragia, incluyendo hemorragias gastrointestinales y de otra índole, algunas asociadas con la administración concomitante de warfarina. En los pacientes tratados con warfarina o con otros anticoagulantes cumarínicos, es conveniente evaluar periódicamente las modificaciones eventuales en los parámetros correspondientes al tiempo de protrombina o al índice INR (ver Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos).

Población pediátrica
Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de erlotinib en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada
Estudio de mantenimiento
Del total de los pacientes que participaron en el ensayo de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 66% eran menores de 65 años y 34% tenían o eran mayores de 65 años de edad. El índice de riesgo para la sobrevida global fue de 0,78 (IC 95%: 0,65 – 0,95) en pacientes menores de 65 años y 0,88 (IC 95%: 0,68 – 1,15) en pacientes de 65 años o mayores.
Estudio de segunda/tercera línea
Del número total de pacientes que participaron en el ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 61% eran menores de 65 años, y el 39% de los pacientes tenían o eran mayores de 65 años. El beneficio de sobrevida se mantuvo a lo largo de ambos grupos [HR para sobrevida global = 0,75 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en pacientes menores de 65 años y HR para sobrevida global = 0,79 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en pacientes de 65 años o mayores].
Primera línea en carcinoma de páncreas
En el ensayo en cáncer de páncreas, 52% de los pacientes eran menores de 65 años y el 48% tenían o eran mayores de 65 años. No existieron diferencias clínicamente relevantes de sobrevida entre ambos grupos [HR para sobrevida global = 0,78 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en pacientes menores de 65 años y HR para sobrevida global = 0,94 (IC 95%: 0,7 – 1,2) en pacientes de 65 años o mayores]. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o farmacocinética entre ambos grupos. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis a los pacientes mayores.

Pacientes según su género
Estudio de mantenimiento
Del número total de pacientes que participaron del ensayo aleatorizado de mantenimiento, 73% eran hombres y 27% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,88 (IC 95%: 0,74 – 1,05) en hombres y HR para sobrevida global = 0,64 (IC 95%: 0,46 – 0,91) en mujeres].
Estudio de segunda/tercera línea
Del número total de pacientes que participaron del ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 65% eran hombres y 35% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,76 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en hombres y HR para sobrevida global = 0,80 (IC 95%: 0,6 – 1,1) en mujeres].
Primera línea en carcinoma de páncreas
En el ensayo de cáncer de páncreas, 51% de los pacientes eran hombres y 49% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,74 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en hombres y HR para sobrevida global = 1,0 (IC 95%: 0,8 – 1,3) en mujeres].

Pacientes según su raza
Estudio de mantenimiento
En el ensayo aleatorizado de mantenimiento, 84% de los pacientes eran caucásicos y 15% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,86 (IC 95%: 0,73 – 1,01) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,66 (IC 95%: 0,42 – 1,05) en asiáticos].
Estudio de segunda/tercera línea
En el ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 78% de los pacientes eran caucásicos y 13% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,79 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,61 (IC 95%: 0,4 – 1,0) en asiáticos].
Primera línea en carcinoma de páncreas
En el ensayo de cáncer de páncreas , 86% de los pacientes eran caucásicos y 8% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,88 (IC 95%: 0,7 – 1,1) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,61 (IC 95%: 0,3 – 1,3) en asiáticos].

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

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
La administración de erlotinib a una mujer embarazada puede ocasionarle daños al feto.
Erlotinib administrado a conejos durante la organogénesis, en dosis que resultan en concentraciones plasmáticas de la droga de aproximadamente 3 veces a las de los humanos con la dosis diaria recomendada de 150 mg, se relacionó con casos fatales embrio-fetales y aborto.
Cuando se administró durante el período de organogénesis para alcanzar concentraciones plasmáticas de droga equivalentes aproximadamente a aquellas en humanos, en base al ABC, no hubo un aumento en la incidencia de eventos fatales embrio-fetales o aborto en conejos o ratas.
Sin embargo, ratas tratadas con 30 mg/m^2/día o 60 mg/m^2/día (0,3 ó 0,7 veces la dosis clínica, en una base mg/m^2) de erlotinib previo al apareamiento y a lo largo de la primera semana de embarazo tuvieron un aumento en las resorciones tempranas que resultaron en la disminución de la cantidad de fetos con vida.
No se observaron efectos teratogénicos en los conejos ni en las ratas que recibieron erlotinib durante la organogénesis con dosis de 600 mg/m^2/día en conejos (3 veces mayor la concentración de droga de plasma que en humanos con dosis de 150 mg/m^2/día) y de 60 mg/m^2/día en ratas (0,7 veces la dosis clínica de 150 mg/m^2/día).
No existen estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas a las que se les administrase erlotinib. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben evitarlo durante el tratamiento con erlotinib. Deben utilizarse métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia, y por lo menos 2 semanas después de completar la misma. Si se utiliza erlotinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante la administración del medicamento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.
Lactancia
No está comprobado que erlotinib se excrete en la leche materna. Como numerosos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas que surgen del tratamiento con erlotinib en lactantes, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.
Evaluación del estado mutacional del EGFR
Al evaluar el estado mutacional del EGFR, es importante que se elija una metodología sólida y bien validada para evitar resultados falso negativos o falso positivos.

INTERACCIONES
Erlotinib es metabolizado predominantemente por CYP3A4, y se estima que los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición a la droga. El cotratamiento con el potente inhibidor CYP3A4 ketoconazol aumentó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en 2/3. Cuando se coadministró erlotinib con ciprofloxacina, un inhibidor de CYP3A4 y CYP1A2, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la concentración plasmática máxima (Cmáx) de erlotinib aumentaron en un 39% y 17%, respectivamente. Debe tenerse precaución al momento de administrar o tomar erlotinib con ketoconazol y otros inhibidores CYP3A4 potentes, como por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO) y voriconazol, pomelo o jugo de pomelo entre otros (ver Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).
El pre-tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina por 7 días previos a erlotinib, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib alrededor de 2/3 a 4/5, que equivale a una dosis de alrededor de 30 a 50 mg en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro estudio, el tratamiento con rifampicina por 11 días, con la coadministración de una dosis única de erlotinib al día 8 resultó en un exposición media (ABC) a erlotinib del 57,6% de la observada luego de una única dosis de 150 mg de erlotinib en ausencia de tratamiento con rifampicina (ver Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis). El uso de tratamientos alternativos sin actividad inductora de CYP3A4 es altamente recomendable. Si no hay tratamientos alternativos disponibles, debe considerarse ajustar la dosis inicial. Si se aumenta la dosis de erlotinib, se necesitará una reducción de la dosis a la dosis inicial indicada en el momento de la discontinuación de la rifampicina u otro inductor. Otros inductores CYP3A4 incluyen rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros (ver Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).
Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce el área bajo la curva (ABC) de erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Sin embargo, si continúan haciéndolo, puede considerarse un aumento prudente en la dosis de erlotinib siempre que se cuide la seguridad del paciente. Si la dosis de erlotinib fuera incrementada, la misma deberá reducirse inmediatamente a la dosis inicial cuando el paciente deje de fumar (ver Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).
El pre-tratamiento y coadministración de erlotinib disminuyó el área bajo la curva (ABC) del sustrato de CYP3A4, midazolam, en un 24%. El mecanismo no es claro.
En un estudio, no hubo efectos significativos de gemcitabina en la farmacocinética de erlotinib ni de erlotinib en la farmacocinética de gemcitabina.
Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal alto pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. Es poco probable que aumentar la dosis de erlotinib cuando se coadministra con dichos agentes compense la pérdida de exposición. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 46%. Debido a que los inhibidores de la bomba, afectan el pH del tracto gastrointestinal por un período prolongado, el retiro de su administración puede no eliminar la interacción. En lo posible, el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con erlotinib debe evitarse. La coadministración de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H2, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 33%. Cuando se administró erlotinib con 150 mg de ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el área bajo la curva (ABC) de erlotinib disminuyó un 15%. Si se requiere tratar a los pacientes con un antagonista del receptor de H2, como ranitidina, debe utilizarse de manera escalonada. Erlotinib debe tomarse una vez por día, 10 horas después de una dosis de un antagonista del receptor de H2, y al menos 2 horas antes de la siguiente dosis. A pesar de que el efecto de antiácidos en la farmacocinética de erlotinib no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la dosis de erlotinib deben separarse por varias horas, en caso de ser necesario un antiácido (ver Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).
En pacientes tratados con erlotinib se ha notificado interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo warfarina, que condujo a un aumento del Indice Normalizado Internacional (INR) y episodios de hemorragias que en algunos casos fueron fatales. Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser controlados en forma periódica por cualquier cambio en el tiempo de protrombina o INR (ver Precauciones y Advertencias).
La combinación de erlotinib y una estatina puede incrementar el potencial para miopatía inducida por estatina, incluyendo rabdomiólisis, la cual fue observada raramente.

REACCIONES ADVERSAS
Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento diferente y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.
La evaluación de seguridad de erlotinib se basa en más de 1.200 pacientes con cáncer que recibieron el medicamento en monoterapia, más de 300 pacientes que recibieron 100 ó 150 mg de erlotinib más gemcitabina y 1.228 pacientes que recibieron erlotinib simultáneamente con otras quimioterapias. Se reportaron casos graves, incluyendo eventos fatales, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de páncreas u otros tumores sólidos avanzados (ver Precauciones y advertencias; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

Experiencia en ensayos clínicos

Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Estudio en CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR
En un estudio abierto, fase 3 aleatorizado conducido en 154 pacientes, fue evaluada la seguridad de erlotinib como tratamiento de primera línea en 75 pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR; no se observó ninguna señal nueva de seguridad en estos pacientes.
Las reacciones adversas a la droga (RADs) más frecuentemente vistas en los pacientes tratados con erlotinib fueron: erupción cutánea y diarrea (en todos los grados 80% y 57% respectivamente), la mayoría fueron Grado 1/2 en severidad y manejables sin intervención. La erupción cutánea y la diarrea Grado 3 ocurrió en 9% y 4% de los pacientes respectivamente. No se observó erupción cutánea ni diarrea Grado 4. Tanto la erupción cutánea como la diarrea resultaron en la discontinuación de erlotinib en el 1% de los pacientes. Las modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por erupción cutánea y diarrea fueron necesarias en 11% y 7% de los pacientes respectivamente.

Estudio de mantenimiento
En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas según el grado NCI-CTC (versión 3.0) que, independientemente de la relación de causalidad, se observaron en por lo menos 3% de los pacientes tratados con erlotinib como monoterapia a una dosis de 150 mg y con una frecuencia al 3% mayor que en el grupo de placebo en el estudio aleatorizado de mantenimiento.
Las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron la dosis de 150 mg de erlotinib como monoterapia fueron erupción cutánea y diarrea. Se observaron erupción cutánea y diarrea, grado 3/4 en 6,0% y 1,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con erlotinib. El 1,2% y 0,5% de los pacientes tratados con erlotinib discontinuaron el estudio por erupción cutánea o diarrea, respectivamente. La reducción o interrupción de la dosis fue necesaria para la erupción cutánea o diarrea en 5,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes tratados con erlotinib que desarrollaron erupción cutánea, el comienzo se produjo dentro de las dos semanas en el 66% y dentro de un mes en el 81%.

Tabla 7
Estudio de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas: reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente (≥ 3%) únicamente en el grupo de tratamiento con erlotinib en comparación al grupo de tratamiento con placebo y en ≥ 3% de los pacientes en el grupo de tratamiento con erlotinib.

Grado de NCI CTC	Erlotinib N=433 Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Placebo N=445 Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA*	%	%	%	%	%	%
Erupción cutánea	49,2	6,0	0	5,8	0	0
Diarrea	20,3	1,8	0	4,5	0	0
Fatiga	9,0	1,8	0	5,8	1,1	0
Anorexia	9,2	<1	0	4,9	<1	0
Prurito	7,4	<1	0	2,7	0	0
Acné	6,2	<1	0	0	0	0
Dermatitis acneiforme	4,6	<1	0	1,1	0	0
Sequedad de la piel	4,4	0	0	<1	0	0
Pérdida de peso	3,9	<1	0	<1	0	0
Paroniquia	3,9	<1	0	0	0	0

*MedDRA: "Medical Dictionary for Regulatory Activities": Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

En los pacientes que recibieron una dosis de 150 mg únicamente de erlotinib en el estudio de mantenimiento se observaron anormalidades en las pruebas funcionales hepáticas (incluyendo elevaciones de la alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina). Las elevaciones de la alaninaminotransferasa Grado 2 (>2,5 – 5,0 x ULN) se presentaron en el 2% y en el 1%, las elevaciones de Grado 3 (>5,0 – 20,0 x ULN) se observaron en el 1 y 0% de los pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. El grupo de tratamiento con erlotinib presentó elevaciones de bilirrubina Grado 2 (>1,5 – 3,0 x ULN) en un 4% y de Grado 3 (>3,0 – 10,0 x ULN) en un <1% en comparación con <1% para ambos Grados 2 y 3 en el grupo de tratamiento con placebo. La dosis de erlotinib deberán interrumpirse o discontinuarse si los cambios en las funciones hepáticas resultan severos (ver Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

Estudio de segunda/tercera línea
Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos 10% de los pacientes tratados únicamente con una dosis de 150 mg de erlotinib y en por lo menos 3% más frecuentemente que en el grupo de tratamiento con placebo en el estudio clínico aleatorizado de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas están resumidas según el grado en NCI-CTC (versión 2.0) en la Tabla 8.

Las reacciones más comunes en dicha población fueron erupción cutánea y diarrea. Se presentaron erupción cutánea de grado 3/4 y diarrea en un 9% y en un 6%, respectivamente, en pacientes tratados con erlotinib. Tanto la erupción cutánea como la diarrea resultaron en la discontinuación del estudio del 1% de los pacientes tratados con erlotinib. Seis por ciento y 1% de los pacientes necesitaron una reducción en la dosis. La mediana del tiempo hasta el comienzo de la erupción cutánea fue de 8 días, y el de la diarrea fue de 12 días.

Tabla 8
Estudio de mantenimiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas de segunda y tercera línea: reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente (≥3%) en el grupo tratado con erlotinib a una dosis de 150 mg en comparación con el grupo tratado con placebo y en ≥ 10% de los pacientes tratados con erlotinib

Grado de NCI CTC	Erlotinib N=485 Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Placebo N=242 Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA*	%	%	%	%	%	%
Erupción cutánea	75	8	<1	17	0	0
Diarrea	54	6	<1	18	<1	0
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Fatiga	52	14	4	45	16	4
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Infección	24	4	0	15	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Sequedad de la piel	12	0	0	4	0	0
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1

*MedDRA: "Medical Dictionary for Regulatory Activities": Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

Se observaron anormalidades en las pruebas funcionales hepáticas (incluyendo elevaciones de la alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina) en pacientes que recibieron erlotinib a una dosis de 150 mg, durante. Dichas elevaciones estuvieron generalmente vinculadas a las metástasis hepáticas. Elevaciones de la alaninaminotransferasa de Grado 2 (>2,5 – 5,0 x ULN) ocurrieron en un 4% y < 1% de pacientes tratados con erlotinib y placebo, respectivamente. No se observaron elevaciones de Grado 3 (>5,0 – 20,0 x ULN) en pacientes tratados con erlotinib. La dosis de erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si existen cambios severos en las funciones hepáticas (ver Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).
Carcinoma de páncreas
Las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en por lo menos 10% de los pacientes tratados con una dosis de 100 mg de erlotinib más gemcitabina en el ensayo aleatorizado de pacientes con cáncer de páncreas se resumen en la Tabla 9 según el Grado en NCI-CTC (versión 2.0).
Las reacciones adversas más comunes en pacientes con cáncer de páncreas que recibieron la dosis de 100 mg de erlotinib más gemcitabina fueron fatiga, erupción cutánea, náuseas, anorexia y diarrea. En el grupo de tratamiento con erlotinib más gemcitabina, se informó erupción cutánea y diarrea, Grado 3/4, en el 5% de pacientes tratados con erlotinib más gemcitabina. La mediana del tiempo hasta el inicio de la erupción cutánea y diarrea fue de 10 días y 15 días, respectivamente. Tanto la erupción cutánea como la diarrea requirieron reducciones de dosis en un 2% de los pacientes, y discontinuación del estudio en hasta un 1% de los pacientes que recibieron erlotinib más gemcitabina. La cohorte de 150 mg se relacionó con un índice mayor de ciertas reacciones adversas específicas de clase, incluyendo erupción cutánea, y requirió reducciones o interrupciones de las dosis con mayor frecuencia.

Tabla 9
Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de pacientes con cáncer de páncreas tratados con erlotinib: cohorte de 100 mg

Grado de NCI CTC	Erlotinib + Gemcitabina 1.000 mg/m^2 IV N=259 Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Placebo + Gemcitabina 1.000 mg/m^2 IV N=256 Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA*	%	%	%	%	%	%
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Erupción cutánea	69	5	0	30	1	0
Náuseas	60	7	0	58	7	0
Anorexia	52	6	<1	52	5	<1
Diarrea	48	5	<1	36	2	0
Dolor abdominal	46	9	<1	45	12	<1
Vómitos	42	7	<1	41	4	<1
Pérdida de peso	39	2	0	29	<1	0
Infección**	39	13	3	30	9	2
Edema	37	3	<1	36	2	<1
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Constipación	31	3	1	34	5	1
Dolor óseo	25	4	<1	23	2	0
Disnea	24	5	<1	23	5	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Mialgia	21	1	0	20	<1	0
Depresión	19	2	0	14	<1	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Tos	16	0	0	11	0	0
Mareos	15	<1	0	13	0	<1
Dolores de cabeza	15	<1	0	10	0	0
Insomnio	15	<1	0	16	<1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Ansiedad	13	1	0	11	<1	0
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
Rigidez	12	0	0	9	0	0

*MedDRA: "Medical Dictionary for Regulatory Activities": Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.
** Incluye todos los términos "MedDRA" preferidos para la Clasificación de Infecciones e Infestaciones por Sistema de órganos.

En el estudio de carcinoma de páncreas, 10 pacientes del grupo de tratamiento con erlotinib/gemcitabina desarrollaron trombosis venosa profunda (incidencia: 3,9%). En comparación, 3 pacientes del grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina desarrollaron trombosis venosa profunda (incidencia: 1,2%). La incidencia total de la trombosis de grados 3 o 4, incluyendo trombosis venosa profunda, fue similar en las dos secciones del tratamiento: 11% para erlotinib más gemcitabina y 9% para placebo más gemcitabina.
No se detectaron diferencias en las toxicidades hematológicas del laboratorio grados 3 y 4 entre los grupos de tratamiento con erlotinib más gemcitabina y en el de placebo más gemcitabina.
Las reacciones adversas severas (≥ grado 3 de NCI-CTC) en el grupo de tratamiento con erlotinib más gemcitabina con incidencias de <5% incluyeron síncope, arritmia, íleo, pancreatitis, anemia hemolítica, incluyendo anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, infarto/isquemia miocárdica, accidentes cerebrovasculares, incluyendo hemorragia cerebral, e insuficiencia renal (ver Precauciones y advertencias).
Se informaron anormalidades en las pruebas de las funciones hepáticas (incluyendo elevación de alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina) luego de la administración de erlotinib más gemcitabina en pacientes con carcinoma de páncreas. La Tabla 10 muestra el grado NCI-CTC más severo observado de anormalidades de las funciones hepáticas. La dosis de erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios son severos en las funciones hepáticas (ver Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis).

Tabla 10
Anormalidades en las pruebas de las funciones hepáticas (grado NCI-CTC más severo) en pacientes con cáncer de páncreas: cohorte de 100 mg.

Grado de NCI CTC	Erlotinib + Gemcitabina 1.000 mg/m^2 IV N=259 Grado 2	Grado 3	Grado 4	Placebo + Gemcitabina 1.000 mg/m^2 IV N=256 Grado 2	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Bilirrubina	17	10	<1	11	10	3
Alaninaminotransferasa	31	13	<1	22	9	0
Aspartatoaminotransferasa	24	10	<1	19	9	0

Indicaciones del cáncer de pulmón de células no pequeñas y del carcinoma de páncreas: reacciones adversas de baja frecuencia

Trastornos gastrointestinales
Se informaron perforaciones gastrointestinales (ver Precauciones y advertencias, Perforación gastrointestinal). Durante los estudios de cáncer de pulmón de células no pequeñas y los estudios combinados de cáncer pancreático, se informaron casos infrecuentes de sangrado gastrointestinal, algunos relacionados con el uso concomitante de warfarina o AINEs (ver Precauciones y advertencias, Indice Internacional normalizado elevado y hemorragias ocasionales). Dichas reacciones adversas se informaron como sangrado de úlcera péptica (gastritis, úlcera gastroduodenal), hematemesis, hematoquecia, melena y hemorragia por posible colitis.

Trastornos renales
Se han informado casos de fallas renales agudas o insuficiencia renal, incluyendo eventos fatales, con o sin hipokalemia (ver Precauciones y advertencias, Insuficiencia renal).

Trastornos hepáticos
Se informaron fallas hepáticas en pacientes tratados únicamente con erlotinib o con erlotinib combinado con quimioterapia (ver Precauciones y advertencias, Hepatotoxicidad).

Trastornos oculares
Se informaron perforaciones o úlceras de la córnea durante el uso de erlotinib. Se informaron crecimiento anormal de las pestañas, incluyendo pestañas que crecían hacia adentro, crecimiento y espesor excesivo de pestañas (ver Precauciones y advertencias, Trastornos oculares), que son factores de riesgo de úlceras/perforaciones de la córnea. Se informaron conjuntivitis y queratitis de grado 3 según NCI-CTC de manera infrecuente en pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib en los estudios clínicos de cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas (ver Información para el paciente).

Trastornos de la piel, cabello y uñas
Se informaron dermatitis bullosa, ampollar y exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis tóxico epidérmico (ver Precauciones y advertencias, Dermatitis bullosa y exfoliativa). En pacientes que desarrollaron erupción cutánea, la apariencia de la piel fue típicamente eritematoso y maculopapular y similar al acné con pústulas foliculares, pero histopatológicamente diferente. Esta reacción de la piel generalmente sucede en el rostro, en la parte superior del pecho y en la espalda, pero puede ser más generalizado o severo (NCI-CTC grado 3 o 4) con descamación. Las reacciones de la piel pueden ocurrir o empeorar en áreas expuestas al sol. Por lo tanto, se recomienda el uso de protector solar o evitar la exposición al sol. Síntomas vinculados pueden incluir picazón, sensibilidad y/o ardor. También puede haber hiperpigmentación o sequedad de la piel con o sin fisuras de la piel de los dedos. Se informaron alteraciones del cabello y uñas, incluyendo alopecia, hirsutismo, cambios en las pestañas/cejas (ver párrafo anterior), paroniquia y uñas quebradizas y débiles.

Otros trastornos
También se informó epistaxis en estudios clínicos en monoterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas.
En general, no podrían discernirse diferencias en la seguridad de erlotinib como monoterapia o en combinación con gemcitabina entre mujeres y hombres y entre pacientes más jóvenes o mayores de 65 años (ver Precauciones y advertencias, Pacientes de edad avanzada, y Pacientes según su género). La seguridad de erlotinib es aparentemente similar en pacientes caucásicos y asiáticos.

SOBREDOSIFICACIÓN
Sujetos sanos han tolerado dosis orales únicas de erlotinib de hasta 1.000 mg y pacientes con cáncer han tolerado dosis semanales de hasta 1.600 mg. Las dosis de 200 mg de erlotinib repetidas dos veces al día en sujetos sanos no se toleraron bien luego de unos pocos días de dosis. Según los datos de dichos estudios, una incidencia inaceptable de reacciones adversas severas, como diarrea, erupción cutánea, y elevación de la transaminasa hepáticas, pueden ocurrir con una dosis superior a la recomendada (ver Posología y formas de administración). En caso de sobredosificación, debe retirarse erlotinib y debe iniciarse un tratamiento sintomático.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar entre 15ºC y 30ºC.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

VARIFARMA

V3-Feb17 - 512-000-475