

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

ERLOTER[®]
ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg
Comprimidos recubiertos

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 localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR).

ERLOTER[®] también está indicado en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino.

ERLOTER[®] también está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico 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 demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el EGFR IHQ (inmunohistoquímica) negativa (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Cáncer de Páncreas

ERLOTER[®] en combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Páncreas metastásico.

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba **ERLOTER[®]** (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA** y **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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 fosforilación 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 intrínseca 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 determinaron 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 aclaramiento metabólico de Erlotinib el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.

Se han identificado tres rutas metabólicas principales: 1) O–desmetilación 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–desmetilación 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 aclaramiento 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 aclaramiento 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 aclaramiento de Erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores tuvieron un índice incrementado de aclaramiento de Erlotinib. Esto fue confirmado en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos que fumaban en el momento de realizar el estudio y en no fumadores, recibiendo ambos grupos una dosis oral única de 150 mg de Erlotinib. La media geométrica de la C_{max} fue 1056 ng/ml en no fumadores y 689 ng/ml en fumadores con una proporción media de fumadores versus no fumadores del 65,2% (IC del 95% IC: 44,3–95,9; p=0,031). La media geométrica del AUC_{0–∞} 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_{min} 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).

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 aclaramiento plasmático aparente de Erlotinib. En un estudio de 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 aclaramiento 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 aclaramiento 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–∞} 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 metastásis hepáticas. Aunque la C_{max} fue más baja de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se consideró que esta diferencia no era clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de Erlotinib. En análisis farmacocinéticos poblacionales, el aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de aclaramiento de Erlotinib más lento.

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

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 (Estadio 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, fue determinada en un análisis intermedio preplanificado (n=153; IR=0,42; IC del 95%: 0,27–0,64; p < 0,0001 para el grupo de Erlotinib (n=77) frente al grupo de quimioterapia (n=76)). Se observó una reducción del 58% en el riesgo de la progresión de la enfermedad o muerte. En los grupos de Erlotinib versus quimioterapia, la mediana de SLP fue de 9,4 y 5,2 meses y la tasa de respuesta objetiva fue de 54,5% y 10,5% respectivamente, p < 0,0001. Los resultados de SLP fueron confirmados por una revisión independiente de las exploraciones, la mediana de SLP fue de 10,4 meses para el grupo de Erlotinib en comparación con 5,4 meses en el grupo de quimioterapia (IR=0,47; IC del 95%: 0,27–0,78; p=0,003). El número de pacientes incluidos en la evaluación del investigador de la SLP fue 129, el número de pacientes evaluados por el Comité de Revisión Independiente fue de 107. La tasa de concordancia global de la SLP, entre la evaluación por el investigador y el Comité de Revisión Independiente, fue del 70%. Los datos de supervivencia global eran preliminares cuando se realizó en análisis intermedio (IR=0,80, IC del 95%: 0,47–1,37; p=0,4170).

En un nuevo análisis exploratorio (n=173) se observó un beneficio significativo de la SLP (IR=0,37; IC del 95%: 0,27–0,54; p < 0,0001; la mediana de SLP fue 9,7 y 5,2 meses) y la tasa de mejor respuesta general (58,1% frente 14,9%; p < 0,0001) con Erlotinib en comparación con quimioterapia. Los datos de supervivencia global eran todavía preliminares cuando se realizó la actualización del análisis exploratorio (IR=1,04; IC del 95%: 0,65–1,68; p=0,8702).

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 y en pacientes con tumor EGFR positivo por IHQ. 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 >1, con comorbilidad hepática o renal significativa.

Resultados en Población por Intención de Tratar: El análisis primario de SLP en todos los pacientes (n=889), mostró un índice de riesgo (IR) de 0,71 (IC del 95%: 0,62–0,82; p < 0,0001) en el grupo de Erlotinib en relación al grupo de placebo. La media de la SLP fue 22,4 semanas en el grupo de Erlotinib en comparación con 16,0 semanas en el grupo de placebo. Los resultados de SLP fueron confirmados por una revisión independiente. Los datos de calidad de vida no sugirieron un impacto negativo con Erlotinib en comparación con placebo.

Se observó un IR de SLP de 0,69 (IC del 95%: 0,59–0,82; p < 0,0001) en la población de pacientes con tumor EGFR positivo por IHQ (objetivo coprimario) (n=621). La media de SLP fue 22,8 semanas en el grupo de Erlotinib (rango de 0,1 a 78,9 semanas) comparado con 16,2 semanas en el grupo de placebo (rango de 0,1 a 88,1 semanas). El porcentaje de SLP a los 6 meses fue 27% y 16%, para Erlotinib y placebo, respectivamente.

Respecto al objetivo secundario de supervivencia global, el IR fue 0,81 (IC del 95%: 0,70–0,95; p=0,0088). La mediana de supervivencia global fue 12,0 meses en el grupo de Erlotinib frente a 11,0 meses en el grupo de placebo.

Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR presentaron mayor beneficio (n=49; IR SLP=0,10; IC del 95%: 0,04–0,25; p < 0,0001). En pacientes con tumores EGFR salvaje (n=388), el IR del SLP fue 0,78 (IC del 95%: 0,63–0,96; p=0,0185) y el IR de la supervivencia global fue 0,77 (IC del 95%: 0,61–0,97; p=0,0243).

Pacientes con Enfermedad Estable después de quimioterapia: Los pacientes con enfermedad estable (EE) (n=487) presentaron un IR de la SLP de 0,68 (IC del 95%: 0,56–0,83; p < 0,0001), (mediana de 12,1 semanas en el grupo de Erlotinib y 11,3 semanas en el grupo de placebo) y el IR de la supervivencia global fue de 0,72 (IC del 95%: 0,59–0,89; p=0,0019; mediana de 11,9 meses en el grupo Erlotinib y 9,6 meses en el grupo de placebo).

El efecto sobre la supervivencia global fue investigado en diferentes subgrupos de pacientes con EE, tratados con Erlotinib. Esto, no evidenció diferencias cualitativas significativas entre los pacientes con carcinoma de células escamosas (IR=0,67; IC del 95%: 0,48–0,92) y carcinoma de células no escamosas (IR=0,76; IC del 95%: 0,59–1,00) y entre los pacientes con mutaciones activadoras del EGFR (IR=0,48; IC del 95%: 0,14–1,62) y sin las mutaciones activadoras del EGFR (IR=0,65; IC del 95%: 0,48–0,87).

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, 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 los 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 el 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 estadio IV diagnosticada (IR=0,92; IC del 95%: 0,7–1,2) o en estadio < 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).

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.

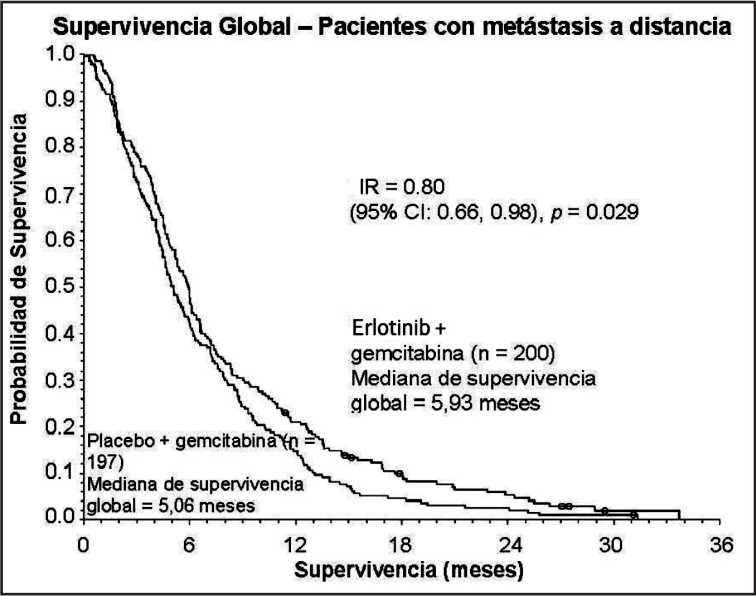
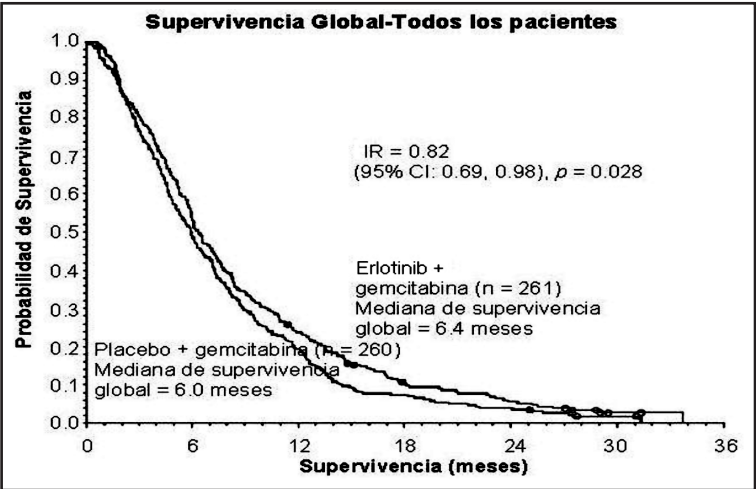
Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina): La eficacia y seguridad de Erlotinib en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con Cáncer de Páncreas localmente avanzado, no reseccable 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/m²; 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%

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			



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.

POSOLÓGIA 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

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 debería 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**).

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 muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen la deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (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 (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, ampollas 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.

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotofobia, visión borrosa, dolor ocular u/o 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. Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

PRECAUCIONES

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Cuando se evalúa el estado mutacional del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología válida 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 muy 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 aclaramiento 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 aclaramiento 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 aclaramiento 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 metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de Erlotinib y aumentan la concentración plasmática de Erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de Erlotinib con ketoconazol (200 mg vía oral dos veces al día durante 5 días), un potente inhibidor del CYP3A4, condujo a un aumento de la exposición a Erlotinib (86% del 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 AUC₀₋₂₄, 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: 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 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 AUC₀₋₂₄ 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 farma-

cocinética de capecitabina.

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 embrio/fetal. 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 teratogénico. 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 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 1** 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.

Tabla 1						
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						
Grado del NCI-CTC	Erlotinib n=485			Placebo n=242		
	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 fallo renal.
***Rash incluida dermatitis acneliforme.

En otro ensayo, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo, fase III, Erlotinib se administró como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea. El mismo se llevó a cabo en 889 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 dicho ensayo fueron rash y diarrea (49% y 20% de cualquier grado, respectivamente), la mayoría fueron de grado 1/2 y no necesitaron intervención. Se observaron rash y diarrea grado 3 en un 6% y 2% de los pacientes, respectivamente. No se observaron rash o diarrea de grado 4. El rash y la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con Erlotinib en el 1% y en < 1% de los pacientes respectivamente. Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por el rash y la diarrea en el 8,3% y 3% de los pacientes, respectivamente.

En 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 el 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 2** 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.

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

Tabla 2						
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						
Grado del NCI-CTC	Erlotinib n=259			Placebo n=256		
	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
Escalofríos	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 acneliforme.

Otras observaciones

La evaluación de seguridad de Erlotinib está basada en los datos obtenidos en más de 1.200 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 1 y 2** mientras que otras reacciones adversas, incluyendo las observadas en otros estudios, se resumen en la **Tabla 3**.

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

Tabla 3					
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
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		-Epitaxis	-Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPH) ³		
Trastornos gastrointestinales	-Diarrea ⁷	-Hemorragias gastrointestinales ^{1,7}	-Perforación gastrointestinal ⁴		
Trastornos hepatobiliares	-Anormalidades en el test de función hepática ⁵			-Falla hepática ⁶	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		-Alopecia -Piel seca ¹ -Paroniquia -Foliculitis -Acné/ Dermatitis acneliforme -Grietas en la piel	-Hirsutismo -Cambios en las cejas -Uñas quebradizas y sueltas -Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación		-Síndrome Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica ⁸

¹En el ensayo clínico Cáncer de Páncreas (Erlotinib administrado en combinación con gemcitabina).
²Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento y engrosamiento excesivo de las pestañas.
³Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron Erlotinib para el tratamiento de Cáncer de Pulmón a células no pequeñas u otros tumores sólidos avanzados (ver **ADVERTENCIAS**).
⁴En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración concomitante de AINEs (ver **PRECAUCIONES**).
⁵Incluyendo niveles incrementados de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato 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.
⁶Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o la medicación concomitante hepatotóxica (ver **ADVERTENCIAS**).
⁷Incluye 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 **ERLOTHER®** e iniciar un tratamiento sintomático.

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