

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Erlotinib Tarbis 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Erlotinib Tarbis 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Erlotinib Tarbis 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de erlotinib (como erlotinib hidrocloreto).

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de erlotinib (como erlotinib hidrocloreto).

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de erlotinib (como erlotinib hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 25,95 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 103,81 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de 150 mg contiene 155,71 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Erlotinib Tarbis 25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, de aprox. 5,7 mm de diámetro, con el grabado “H” en una cara y “28” en la otra.

Erlotinib Tarbis 100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, de aprox. 8,8 mm de diámetro, con el grabado “H” en una cara y “21” en la otra.

Erlotinib Tarbis 150 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, de aprox. 10,5 mm de diámetro, con el grabado “H” en una cara y “22” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

Erlotinib está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

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

Erlotinib también está indicado en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterapéutico anterior. En pacientes con tumores sin

mutaciones activadoras de EGFR, erlotinib está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.

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

No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa (ver sección 5.1).

Cáncer de páncreas:

Erlotinib 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 Erlotinib (ver secciones 4.2 y 5.1).

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

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con erlotinib debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el empleo de terapias anti-cancerosas.

Posología

Pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico:

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR de acuerdo a las indicaciones aprobadas (ver sección 4.1).

La dosis diaria recomendada de erlotinib es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos.

Pacientes con cáncer de páncreas:

La dosis diaria recomendada de erlotinib es 100 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (ver la ficha técnica de gemcitabina para la indicación de cáncer de páncreas). Se debería reevaluar la continuación del tratamiento con erlotinib en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4-8 semanas del tratamiento (ver sección 5.1).

Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se debe reducir en fracciones de 50 mg (ver sección 4.4). Erlotinib 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 sección 4.5).

Insuficiencia hepática: Erlotinib 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 erlotinib a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de Erlotinib. La seguridad y

eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda usar erlotinib en pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). En base a los datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de erlotinib en pacientes menores de 18 años, en las indicaciones aprobadas. No está recomendado el uso de erlotinib en pacientes pediátricos.

Fumadores: Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de erlotinib en pacientes fumadores activos con CPNM fue de 300 mg. La dosis de 300 mg no ha mostrado eficacia en segunda línea de tratamiento después de fallo a quimioterapia comparado con la dosis de 150 mg en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg, sin embargo hubo un aumento numérico en la incidencia de rash, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib. Por lo tanto se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a erlotinib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Cuando se considere el uso de erlotinib como tratamiento de primera línea o de mantenimiento para CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado mutacional del EGFR de un paciente.

Se debe de realizar un test validado, robusto, fiable y sensible con un umbral de positividad preespecificado y utilidad demostrada para la determinación del estado mutacional del EGFR, usando ADN tumoral proveniente de una muestra de tejido o ADN libre circulante (ADNlc) obtenido una muestra de sange (plasma). Este test se debe realizar de acuerdo con la práctica médica local. Si se utiliza un test de ADNlc basado en plasma y el resultado es negativo para mutaciones activadoras, se debe realizar un test con una muestra de tejido siempre que sea posible, debido a los potenciales falsos negativos del test basado en plasma.

Fumadores

Se deberá recomendar a los fumadores dejar de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen en fumadores en comparación con no fumadores. Es probable que el grado de reducción sea clínicamente significativo (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con erlotinib para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados. En el ensayo pivotal BR.21 en CPNM, la incidencia de EPI (0,8%) fue la misma tanto en el grupo al que se le administró placebo como

en el tratado con erlotinib. En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados de CPNM (excluyendo los ensayos fase I y los ensayos fase II de un solo brazo, debido a la falta de grupos control), la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 0,9% en erlotinib comparada con el 0,4% en los pacientes de los brazos control. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 2,5% en el grupo de erlotinib y gemcitabina versus el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina. Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha de que tuvieran reacciones semejantes a EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis causada por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días tras iniciar la terapia con erlotinib hasta varios meses desde el inicio de ésta. Se dieron frecuentemente factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico como pueden ser la quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimal pulmonar preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares. Se observó una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de ensayos realizados en Japón (aproximadamente el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).

En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con erlotinib hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con erlotinib e iniciar el tratamiento apropiado necesario (ver sección 4.8).

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 Tarbis debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación (ver sección 4.8). En raros casos, se ha observado hipopotasemia y fallo 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 Tarbis deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, fallo hepático

Durante el uso de erlotinib, se han notificado casos raros de fallo hepático (incluidos fallecimientos). Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe considerar la realización de un examen de la función hepática de forma periódica. El tratamiento con Erlotinib Tarbis debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática (ver sección 4.8). No se recomienda el uso de Erlotinib Tarbis 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 anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con Erlotinib Tarbis debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal (ver sección 4.8).

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/Necrolisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales. (ver sección 4.8). El tratamiento con Erlotinib Tarbis debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices locales.

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con Erlotinib Tarbis debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Erlotinib Tarbis debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea (ver sección 4.8).

Interacciones con otros medicamentos:

Los inductores potentes del citocromo CYP3A4 pueden reducir la eficacia de erlotinib mientras que los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden producir un aumento de la toxicidad. Debe evitarse el tratamiento concomitante con estos tipos de agentes (ver sección 4.5).

Otras formas de interacción:

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2 y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de Erlotinib Tarbis cuando se co-administre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de erlotinib con antagonistas H2 y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones (ver sección 4.5). Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Erlotinib Tarbis, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Erlotinib Tarbis.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

4.5. 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 ciprofloxacino, 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 ciprofloxacino o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con erlotinib, la dosis de erlotinib puede reducirse.

El tratamiento previo o la co-administración de erlotinib no alteró el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece que disminuyó la biodisponibilidad oral del midazolam hasta el 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 ej. 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}). Por tanto, debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. 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 tras 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 monitorizada estrechamente (incluyendo la función renal y hepática y los electrolitos séricos), y si ésta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de seguridad. También puede darse una exposición reducida con otros inductores como por ej. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

Erlotinib y estatinas

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

Erlotinib y fumadores

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción significativa en el AUC_{inf} , C_{max} y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8-, 1,5- y 9- veces, respectivamente, tras la administración de erlotinib en fumadores en comparación con no fumadores. 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, las concentraciones plasmáticas de erlotinib serán más reducidas. En base a los datos del estudio CURRENTS no se ha visto beneficio en la dosis alta de 300 mg de erlotinib comparada con la recomendada para los fumadores activos de 150 mg. Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg, sin embargo hubo un aumento numérico en la incidencia de rash, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib (ver secciones 4.2, 4.4, 5.1 y 5.2).

Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

Erlotinib es sustrato de la P-glicoproteína transportadora de sustancia activa. La administración concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína, como por ejemplo ciclosporina y verapamilo, puede producir una alteración en la distribución y/o eliminación de erlotinib. No se han establecido las consecuencias de esta interacción 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 Gastro-Intestinal (GI) 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 (IBP), 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 de erlotinib [AUC] y las concentraciones máximas [C_{max}] un 33% y 54% respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de erlotinib cuando se coadministre con tales agentes compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando erlotinib se administró de forma escalonada, 2 horas antes o 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces al día, la exposición de erlotinib [AUC] y las concentraciones máximas [C_{max}] disminuyeron solo 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, se debe evitar la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con erlotinib, deberían 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 Fase Ib, no se dieron efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de erlotinib ni tampoco efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de gemcitabina.

Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel

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

Erlotinib y Capecitabina

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

Erlotinib e inhibidores del proteasoma

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

4.6. 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 (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse 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. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de erlotinib en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Dado que se desconoce el daño potencial que se pueda causar al niño, se debe aconsejar a las madres que no den el pecho mientras sean tratadas con erlotinib y durante al menos 2 semanas después de la dosis final.

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 con animales han mostrado efectos sobre los parámetros reproductivos (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

4.7. Efectos 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.

4.8. Reacciones adversas

La evaluación de seguridad de erlotinib se basa en datos de 1500 pacientes tratados con al menos una dosis de erlotinib 150 mg en monoterapia o en más de 300 pacientes tratados con erlotinib 100 ó 150 mg en combinación con gemcitabina

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), de los ensayos clínicos llevados a cabo con erlotinib sólo o en combinación con quimioterapia, están resumidos 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). Las reacciones adversas que se observaron en al menos el 10% de pacientes (en el brazo de erlotinib) y ocurrieron con más frecuencia ($\geq 3\%$) en los pacientes tratados con erlotinib que en el grupo comparador. Otras reacciones adversas, incluidas en otros estudios, se incluyen en la tabla 2.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de por grupos y sistemas MedDRA, y por categoría de frecuencia. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Cáncer de pulmón no microcítico (erlotinib administrado en monoterapia):

Primera línea de tratamiento de pacientes con mutaciones EGFR

En el estudio ML20650 abierto, aleatorizado fase III, realizado en 154 pacientes, se evaluó la seguridad de erlotinib en 75 pacientes de primera línea de tratamiento de CPNM con mutaciones activadoras de EGFR: no se observaron nuevas señales de seguridad en estos pacientes.

Las RAMs más frecuentes observadas en pacientes tratados con erlotinib en el estudio ML 20650 fueron rash y diarrea (de cualquier grado 80% y 57% respectivamente), la mayoría fueron de gravedad grado 1/2 y no necesitaron intervención. Se observaron rash y diarrea de grado 3 en un 9% y 4%, respectivamente. No se observó rash y diarrea de grado 4. En ambos casos, rash y diarrea, supuso el abandono del ensayo en el 1% de los pacientes. Las modificaciones de dosis (interrupciones o disminuciones) por rash o diarrea fueron necesarias en un 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Tratamiento de Mantenimiento

En otros dos ensayos, doble-ciego, aleatorizados controlados con placebo, Fase III BO18192 (SATURN) y BO25460 (IUNO), erlotinib se administró como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea. Estos ensayos se llevaron a cabo en 1.532 pacientes con CPNM avanzado, recurrente o metastásico, tras 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 los ensayos BO18192 y BO25460 fueron rash (BO 18192: todos los grados 49,2%, grado 3: 6,0 % BO25460: todos los grados 39,4%, grado 3: 5,0%) y diarrea (BO18192: todos los grados 20,3%, grado 3: 1,8%; BO25460: todos los grados 24,2%, grado 3: 2,5%). No se observaron rash o diarrea grado 4 en ninguno de los estudios. El rash y la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con erlotinib en el 1% y en $< 1\%$ de los pacientes respectivamente, en el estudio BO18192, mientras que ningún paciente abandonó el tratamiento por rash o diarrea en el estudio BO25460. 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 el estudio BO18192, y 5,6% y 2,8% de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO25460.

Segundas y siguientes líneas de tratamiento

En el ensayo aleatorizado doble-ciego (BR.21; 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 de 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 BR.21, la mediana de tiempo que tardó en aparecer el rash fue 8 días y la de la 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).

Cancer de páncreas (erlotinib administrado en combinación con gemcitabina)

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en el ensayo pivotal PA.3 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.

Tabla 1: Reacciones adversas (RA) observadas en $\geq 10\%$ en el ensayo BR.21 (tratados con erlotinib) y en el ensayo PA.3 (tratados con erlotinib y gemcitabina) ocurridas con una frecuencia mayor ($\geq 3\%$) que placebo en el ensayo BR.21 (tratados con erlotinib) y en el ensayo PA.3 (tratados con erlotinib y gemcitabina)

| Grado del NCI-CTC | Erlotinib (BR.21) N = 485 | | | Erlotinib (PA.3) N = 259 | | |
|---|------------------------------|----|---|-----------------------------|---|----|
| | Cualquier grado | 3 | 4 | Cualquier grado | 3 | 4 |
| Término MedDRA | % | % | % | % | % | % |
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | 24 | 4 | 0 | 31 | 3 | <1 |
| Infección* | | | | | | |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | 52 | 8 | 1 | - | - | - |
| Anorexia | | | | | | |
| Perdida de peso | - | - | - | 39 | 2 | 0 |
| <i>Trastornos oculares</i> | | | | | | |
| Queratoconjuntivitis seca | 12 | 0 | 0 | - | - | - |
| Conjuntivitis | 12 | <1 | 0 | - | - | - |

| | | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|----|
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | | | | | |
| Depression | - | - | - | 19 | 2 | 0 |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | | | | | |
| Neuropática | - | - | - | 13 | 1 | <1 |
| Cefalea | - | - | - | 15 | <1 | 0 |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | | | | | |
| Disnea | 41 | 17 | 11 | - | - | - |
| Tos | 33 | 4 | 0 | 16 | 0 | 0 |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | | | | |
| Diarrea** | 54 | 6 | <1 | 48 | 5 | <1 |
| Náuseas | 33 | 3 | 0 | - | - | - |
| Vómitos | 23 | 2 | <1 | - | - | - |
| Estomatitis | 17 | <1 | 0 | 22 | <1 | 0 |
| Dolor abdominal | 11 | 2 | <1 | - | - | - |
| Dispepsia | - | - | - | 17 | <1 | 0 |
| Flatulencias | - | - | - | 13 | 0 | 0 |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | | | | |
| Rash*** | 75 | 8 | <1 | 69 | 5 | 0 |
| Prurito | 13 | <1 | 0 | - | - | - |
| Sequedad de piel | 12 | 0 | 0 | - | - | - |
| Alopecia | - | - | - | 14 | 0 | 0 |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | | | | |
| Fatiga | 52 | | | | | |
| Fiebre | - | 14 | 4 | 73 | 14 | 2 |
| Rigidez | - | - | - | 36 | 3 | 0 |
| | | | | 12 | 0 | 0 |

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

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal

*** Rash incluida dermatitis acneiforme

- corresponde a un valor por debajo del umbral

Tabla 2: 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) | Raro (≥1/10.000 a <1/1.000) | Muy raro (<1/10.000) |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------|
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------|

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| Trastornos oculares | | -Queratitis -Conjuntivitis ¹ | -Cambios en las pestañas ² | | -Perforación de la córnea -Ulceración de la córnea -Uveitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | -Epistaxis | -Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ³ | | |
| Trastornos gastrointestinales | -Diarrea ⁷ | -Hemorragias gastrointestinales ^{4, 7} | -Perforación gastrointestinal ⁷ | | |
| Trastornos hepatobiliares | -Anormalidades en el test de función hepática ⁵ | | | -Fallo hepático ⁶ | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción | -Alopecia -Pile seca ¹ -Paroniquia -Foliculitis -Acné/ Dermatitis acneiforme -Grietas en la piel | -Hirsutismo -Cambios en las cejas -Uñas quebradizas y sueltas -Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación | -Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar | - Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ⁷ |
| Trastornos renales y urinarios | | -Insuficiencia renal ¹ | -Nefritis ¹ -Proteinuria ¹ | | |

¹ En el ensayo clínico PA.3

² Incluye crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento y engrosamiento excesivo de las pestañas.

³ Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento de CPNM u otros tumores sólidos avanzados (ver sección 4.4). Se ha observado una incidencia alta en pacientes de origen japonés (ver sección 4.4).

⁴ En ensayos clínicos, algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración concomitante de AINEs (ver sección 4.5).

⁵ Incluyendo niveles incrementados de alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina. Éstos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico PA.3 y frecuentes en el ensayo clínico BR.21. Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas.

⁶ Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o la medicación concomitante hepatotóxica (ver sección 4.4).

⁷ Incluye fallecimientos (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han administrado dosis orales únicas de erlotinib de hasta 1.000 mg de erlotinib en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer y éstas se toleraron bien. Las dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas tras sólo unos pocos días de tratamiento. En base a los datos derivados de estos ensayos, por encima de la dosis recomendada podrían darse reacciones adversas graves 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 erlotinib e iniciar un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE03

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica y seguridad

- Tratamiento en primera línea para pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) con mutaciones activadoras del EGFR (erlotinib administrado en monoterapia):

La eficacia de erlotinib en el tratamiento en primera línea para los pacientes que presentan mutaciones activadoras del EGFR en CPNM, se demostró en un ensayo fase III, aleatorizado, abierto (ML20650, EURTAC). Este estudio se llevó a cabo en pacientes caucásicos con CPNM metastásico o localmente avanzado (estadío IIIB y 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 al día o hasta 4 ciclos de quimioterapia doble basada en platinos.

La SLP, variable principal del investigador. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 3.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier datos de SLP evaluada por el investigador en el ensayo ML20650 (EUTARC) (corte abril del 2012)

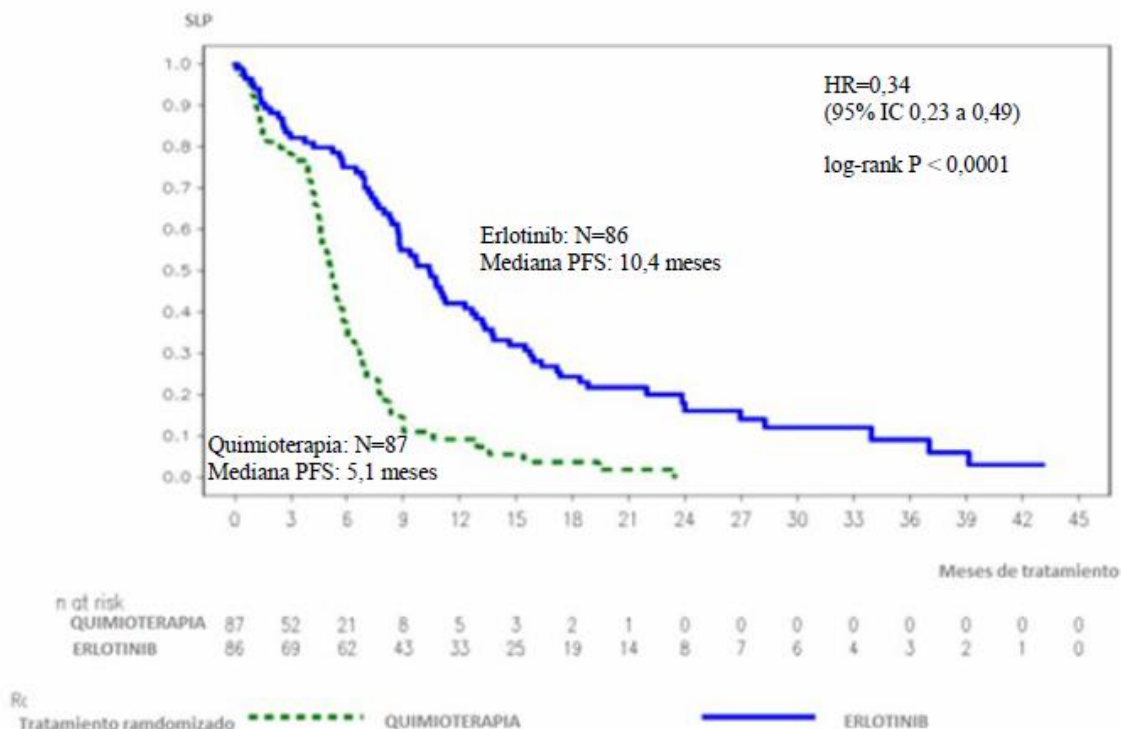


Tabla 3: Resultados de eficacia de Erlotinib vs quimioterapia en el estudio ML20650 (EUTARC)

| | | Erlotinib | Quimioterapia | Hazard Ratio (95% IC) | Valor-p |
|---|--|-----------|---------------|-----------------------|----------|
| Análisis intermedio pre planificado (SG con una madurez del 35%) (n=153) Fecha de corte: Agosto 2010 | | n=77 | n=76 | | |
| | Variable principal: Supervivencia Libre de Progresión (mediana de SLP en meses)* | | | 0,42 | p<0,0001 |
| | Evaluación del investigador** | 9,4 | 5,2 | [0,27-0,64] | p=0,003 |
| | Revisión independiente** | 10,4 | 5,4 | [0,27-0,78] | |
| | Tasa Respuesta Objetiva (CR/PR) | 54,5% | 10,5% | | p<0,0001 |
| | Supervivencia global (SG) (meses) | 22,9 | 18,8 | 0,80 [0,47-1,37] | p=0,4170 |
| Análisis exploratorio (SG con una madurez del 40%) (n=173) Fecha de corte:Enero 2011 | | n=86 | n=87 | | |
| | SLP (mediana en meses), Evaluación del investigador | 9,7 | 5,2 | 0,37 [0,27-0,54] | p<0,0001 |
| | Tasa respuesta objetiva (CR/PR) | 58,1% | 14,9% | | p<0,0001 |
| | SG (meses) | 19,3 | 19,5 | 1,04 [0,65-1,68] | p=0,8702 |

| | | | | | |
|--|------------------------|------|------|---------------------|----------|
| Actualización del análisis (SG con una madurez del 62%) (n=173) | | n=86 | n=87 | | |
| | SLP (mediana en meses) | 10,4 | 5,1 | 0,34 [0,23-0,49] | p<0,0001 |
| Fecha de corte: Abril 2012 | SG*** (meses) | 22,9 | 20,8 | 0,93 [0,64-1,36] | p=0,7149 |

CR=respuesta completa; PR= respuesta parcial

* Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte

** La tasa global de concordancia entre el investigador y la evaluación del IRC fue del 70%

*** Se observó un elevado número de cruces en el tratamiento. El 82% de los pacientes en el brazo de quimioterapia recibieron en segunda línea un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR y todos menos 2 recibieron erlotinib.

- Tratamiento de mantenimiento de CPNM tras quimioterapia de primera línea (erlotinib administrado en monoterapia)

Se ha investigado la eficacia y la seguridad de erlotinib como mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia, para pacientes con CPNM, en un ensayo (BO18192, SATURN) aleatorizado, doble- ciego, controlado con placebo. Este ensayo fue realizado en 889 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que no habían progresado tras 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 progresión de la enfermedad. El objetivo primario del ensayo incluía supervivencia libre de progresión (SLP) en todos los pacientes. Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron bien equilibradas en los dos brazos de tratamiento. No se incluyeron en el estudio pacientes con ECOG PS>1, con comorbilidad hepática o renal significativa.

En este estudio, la población total mostró un beneficio para la variable principal SLP (HR=0,71 p< 0,0001) y la variable secundaria SG (HR=0,81 p=0,0088). Sin embargo, el mayor beneficio se observó en un análisis exploratorio predefinido en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR (n=49) demostrando un beneficio considerable de SLP (HR=0,10, 95% IC, 0,04 a 0,25, p<0,0001) y un HR de la supervivencia global de 0,83 (95% IC, 0,34 a 2,02). El 67% de los pacientes del subgrupo placebo con mutación EGFR positiva recibieron tratamiento de segunda o sucesivas líneas con EGFR-TKIs.

El estudio BO25460 (IUNO) se realizó en 643 pacientes con CPNM avanzado sin mutaciones activadoras de EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y que no experimentaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en compuestos de platino.

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

Según los datos del estudio BO25460 (IUNO), el uso de erlotinib no está recomendado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes sin mutaciones activadoras de EGFR.

- Tratamiento de CPNM tras fallo 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 (BR.21) realizado en 731 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático tras el fallo de, al menos, un tratamiento quimioterápico. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para ser tratados con erlotinib 150 mg o placebo por vía oral una vez al día. Los objetivos del ensayo incluyeron supervivencia global, supervivencia libre de progresión (SLP), índice de respuesta, duración de la respuesta, tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor) y seguridad. El objetivo principal fue la supervivencia.

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

El índice de riesgo ajustado por muerte en el grupo tratado con erlotinib en relación con el grupo placebo fue 0,73 (95% IC, de 0,6 a 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 (95% IC, de 5,5 a 7,8 meses) en el grupo tratado con erlotinib en comparación con los 4,7 meses observados en el grupo placebo (95% IC, de 4,1 a 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 (HR = 0,77, 95% IC 0,6 - 1,0) o de 0-1 (HR = 0,73, 95% IC 0,6 - 0,9), hombres (HR = 0,76, 95% IC 0,6 - 0,9) o mujeres (HR = 0,80, 95% IC 0,6 - 1,1), pacientes menores de 65 años (HR = 0,75, 95% IC 0,6 - 0,9) o mayores (HR = 0,79, 95% IC 0,6 - 1,0), pacientes con un tratamiento anterior (HR = 0,76, 95% IC 0,6 - 1,0) o con más de uno (HR = 0,75, 95% IC 0,6 - 1,0), caucásicos (HR = 0,79, 95% IC 0,6 - 1,0) o asiáticos (HR = 0,61, 95% IC 0,4 - 1,0), pacientes con adenocarcinoma (HR = 0,71, 95% IC 0,6 - 0,9) o carcinoma escamoso (HR = 0,67, 95% IC 0,5 - 0,9), pero no con otras histologías (HR = 1,04, 95% IC 0,7 - 1,5), pacientes con enfermedad en estadio IV diagnosticada (HR = 0,92, 95% IC 0,7 - 1,2) o en estadio < IV (HR = 0,65, 95% IC 0,5 - 0,8). Los pacientes que nunca habían fumado obtuvieron un beneficio mucho mayor con erlotinib (supervivencia HR = 0,42, 95% IC 0,28 - 0,64) en comparación con los fumadores o los ex-fumadores (HR = 0,87, 95% IC 0,71 - 1,05).

La expresión del EGFR se determinó en el 45% de los pacientes, estableciéndose un índice de riesgo de 0,68 (95% IC 0,49 - 0,94) en los pacientes con tumores EGFR-positivos y de 0,93 (95% IC 0,63 - 1,36) en aquellos con 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 (95% IC 0,61-0,98).

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

El índice de respuesta objetiva medido por RECIST fue del 8,9% en el grupo con erlotinib (95% IC, 6,4 a 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 (95% IC, 0,68 a 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.

En el estudio (MO22162, CURRENTS) fase III doble ciego, aleatorizado compara dos dosis de erlotinib (300 mg vs 150mg) en pacientes fumadores (38 paquetes año) con CPNM localmente avanzado o metastásico en segunda línea tras fallo a quimioterapia, la dosis de 300mg de erlotinib no ha demostrado mayor beneficio en la PFS con respecto a la dosis recomendada (7,00 vs 6,86 semanas respectivamente). Todos los objetivos de eficacia secundarios fueron consistentes con los primarios y no hubo diferencias en la SG de los pacientes tratados con erlotinib 300 mg y 150 mg diarios (HR 1,03, 95% CI 0,80 to 1,32) Los datos de seguridad fueron comparables entre las dosis de 300 mg y 150 mg, sin embargo hubo un aumento numérico en la incidencia de rash, enfermedad pulmonar intersticial y diarrea en pacientes que recibieron la dosis alta de erlotinib. En base a los datos del estudio CURRENTS no se ha visto beneficio en la dosis alta de 300 mg de erlotinib comparada con la recomendada para los fumadores activos de 150 mg.

Los pacientes de este estudio no fueron seleccionados en base al estado de la mutación EGFR (ver sección 4.2, 4.4, 4.5, y 5.2).

- Cáncer de páncreas (erlotinib administrado en combinación con gemcitabina en el ensayo PA.3):

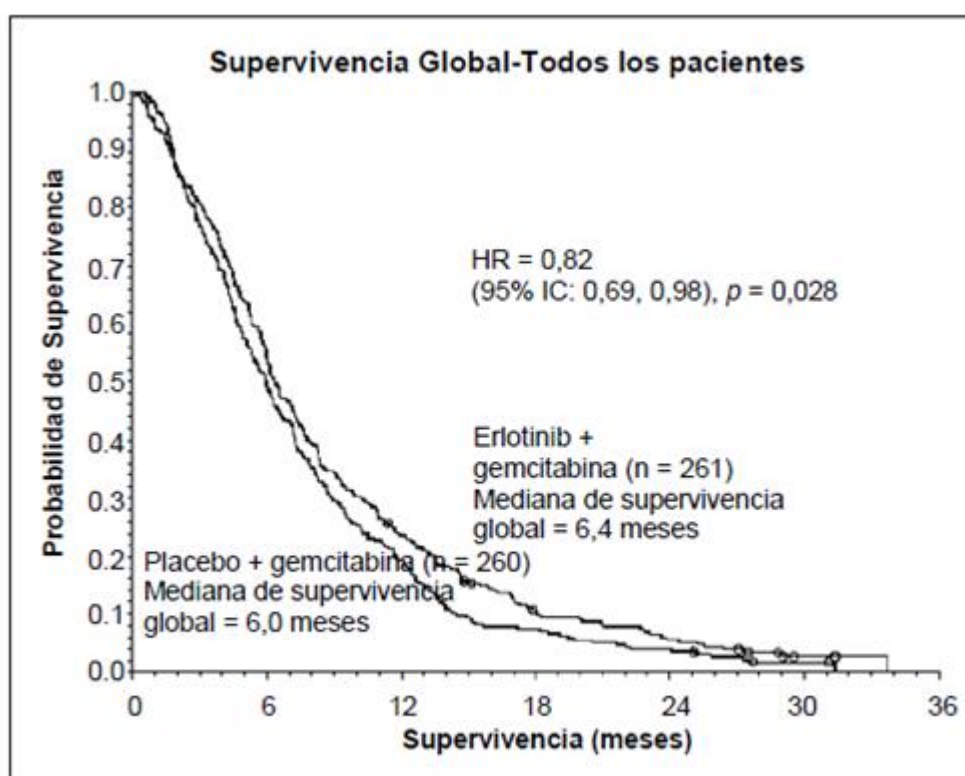
La eficacia y seguridad de erlotinib en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con erlotinib o placebo una vez al día de forma continua y gemcitabina IV (1000 mg/ 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 la Ficha Técnica 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 supervivencia global.

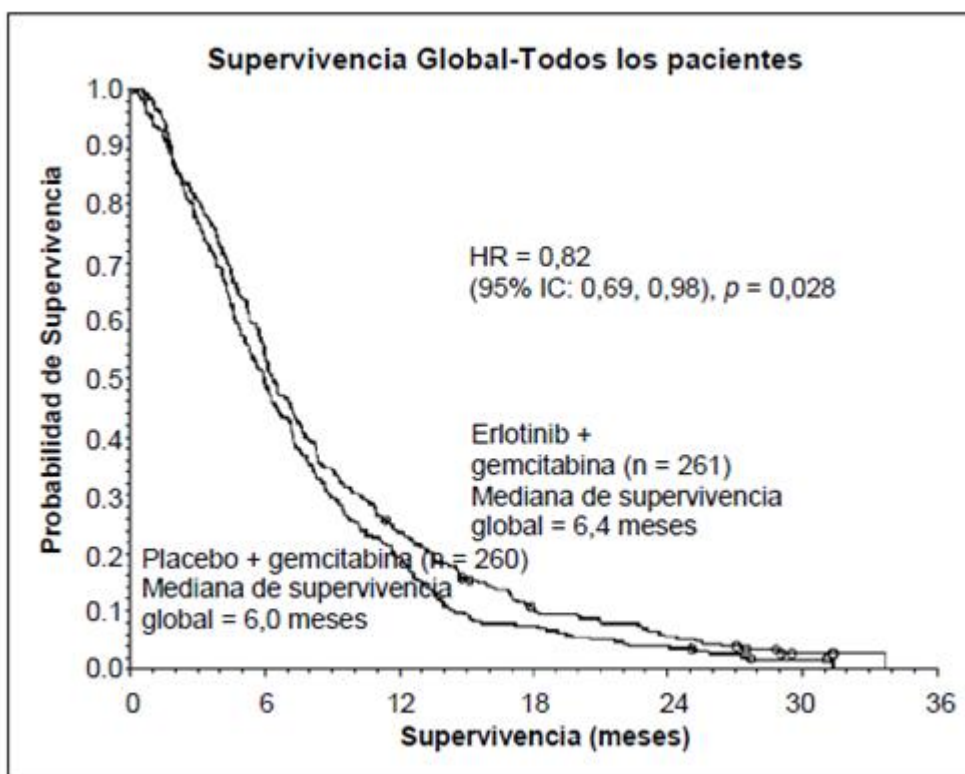
Las características demográficas y de enfermedad de los pacientes fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, erlotinib 100 mg y gemcitabina o placebo y gemcitabina, excepto por una ligera mayor proporción de mujeres en el brazo de erlotinib/gemcitabina en comparación con el brazo tratado con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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con erlotinib en los diferentes grupos de la población pediátrica, para las indicaciones de Cáncer de Pulmón No Microcítico y Cáncer Pancreático (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 no microcítico [CPNM] 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 las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa-1 (AAG).

Biotransformación: 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-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de erlotinib, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a erlotinib en ensayos no clínicos *in vitro* y en modelos tumorales *in vivo*. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10% de erlotinib y muestran una farmacocinética similar a la de erlotinib.

Eliminación: Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90%) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9%). Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. En un análisis farmacocinético poblacional realizado en 591 pacientes que recibieron erlotinib como medicamento único, se determinó un 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, peso, 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 1.056 ng/ml en no fumadores y 689 ng/ml en fumadores con una proporción media de fumadores versus no fumadores del 65,2% (95% IC: 44,3 a 95,9, $p = 0,031$). La media geométrica del AUC_{0-inf} fue 18.726 ng•h/ml en los no fumadores y 6.718 ng•h/ml en los fumadores con una proporción media del 35,9% (95% IC: 23,7 a 54,3, $p < 0,0001$). La media geométrica de la C_{24h} fue 288 ng/ml en no fumadores y 34,8 ng/ml en fumadores con una proporción media del 12,1% (95% IC: 4,82 a 30,2, $p = 0,0001$).

En un estudio pivotal fase III en fumadores activos con CPNM, 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 fase I de escalada de dosis en pacientes que fueron fumadores activos con CPNM, 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) (ver sección 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2).

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 pancreático que fueron tratados con erlotinib y gemcitabina. Este análisis demostró que las covariantes que afectan al aclaramiento de erlotinib en los pacientes del estudio pancreático eran muy similares a las observadas en el análisis farmacocinético previo en monoterapia. No se han identificado nuevos efectos covariantes. La co-administración 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-t} y la C_{max} de erlotinib fue 27.000 ng•h/ml y 805 ng/ml, respectivamente, en comparación con 29.300 ng•h/ml y 1.090 ng/ml en pacientes con buena función hepática incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas. Aunque la C_{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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos debidos 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 las células rojas sanguíneas disminuyeron y las células blancas sanguíneas, 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.

En base al mecanismo de acción, erlotinib puede ser potencialmente teratógeno. Los datos obtenidos en pruebas de toxicidad reproductiva realizadas a ratas y conejos a dosis cercanas a la dosis máxima tolerada y/o materno-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 tras irradiación UV.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Almidón glicolato sódico Tipo A
Laurilsulfato sódico
Estearato magnésico (E470 b)

Cubierta del comprimido:

Hidroxipropil celulosa (E463)
Dioxido de titanio (E171)
Macrogol
Hipromelosa (E464)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Al/Al que contienen 30 comprimidos.
Frascos de HDPE que contienen 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la autorización de comercialización

TARBIS FARMA, S.L.U.

Gran Vía Carlos III, 94

08028 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83433

83431

83432

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)