



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ERLOTINIB

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Código ATC: L01EB02.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1) impidiendo la fosforilación de su dominio intracelular. 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.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de erlotinib se obtienen a las 4 horas aproximadamente. 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. Se obtuvieron concentraciones medias de erlotinib de 1,185 ng/g de tejido tumoral (dosis de 150 mg).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 de aproximadamente un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG).

Biotransformación

En humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por la isoenzima CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por la isoenzima CYP3A4 en el intestino, por CYP1A1 en pulmones y por 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.

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.

Insuficiencia hepática

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se han realizado estudios específicos en pacientes pediátricos.

3.3. Información preclínica 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 aumento de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y de la 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 maternoalmente 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 afectó 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado y metastásico, refractario al menos a un régimen de quimioterapia previo.

Tratamiento de primera línea en los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irreseccable o metastásico, en combinación con gemcitabina.

Tratamiento de primera línea y/o en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

150 mg/día administrado una o dos horas después de las comidas.

Cáncer pulmonar no microcítico

100 - 150 mg/día, administrados una a dos horas después de la comida.

Cáncer de páncreas avanzado, irresecable o metastásico, combinado con gemcitabina:

100 mg/día una hora antes o dos horas después de la comida.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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 del producto. La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática severa (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5 veces el límite superior normal). No se recomienda usar erlotinib en pacientes con disfunción hepática severa.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de erlotinib en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección¹.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia, pérdida de peso.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Neuropatía, cefalea.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis.

Frecuentes: Queratitis, conjuntivitis.

Poco frecuentes: Cambios en las pestañas.

Muy raras: Perforación de la córnea, ulceración de la córnea, uveítis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Disnea, tos.

Frecuentes: Epistaxis.

Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea², náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias.

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal.

Poco frecuentes: Perforación gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares

Muy frecuentes: Anormalidades en la prueba de función hepática.

Raras: Fallo hepático.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Rash³.

Frecuentes: Alopecia, piel seca, paroniquia, foliculitis, acné/dermatitis acneiforme, grietas en la piel, prurito.

Poco frecuentes: Hirsutismo, cambios en las cejas, uñas quebradizas y sueltas, reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación.

Raras: Síndrome eritrodisestesia palmoplantar.

Muy raras: Síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal.

Poco frecuentes: Nefritis, proteinuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, fiebre, rigidez.

¹ Infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía sepsis y celulitis.

² Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

³ Rash incluida dermatitis acneiforme.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

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.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 de 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 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 de CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de erlotinib. Se debe evitar la coadministración de erlotinib con inductores del CYP3A4.

También puede darse una exposición reducida con otros inductores como por ej. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hipérico (*Hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

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

La combinación de erlotinib y una estatina puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rhabdomiolisis, que fue observada de forma rara. 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, de 1,5 y de 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, la concentración plasmática de erlotinib será más reducida.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Erlotinib es sustrato de la P-glicoproteína (transportador de sustancias activas). La administración concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína, como p. ej. 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, p. ej., la toxicidad a nivel del sistema nervioso central. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones.

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. 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 del producto. 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.

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.

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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto debe ser administrado bajo la supervisión médica especializada.

No aplicar vacunas de virus vivos durante el tratamiento, ya que existe predisposición a desarrollar la enfermedad generalizada con riesgo de infección grave

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.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), alveolitis e infiltración pulmonar.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollen de forma aguda síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y progresivos como disnea, tos y fiebre. Durante el tratamiento se deben realizar pruebas de funcionalismo hepático y/o renal.

Evaluación del estado mutacional del *EGFR*. Se debe de realizar una prueba validada, robusta, fiable y sensible con un umbral de positividad pre especificado y utilidad demostrada para la determinación del estado mutacional del gen *EGFR*, usando ADN tumoral proveniente de una muestra de tejido o ADN libre circulante (ADNlc) obtenido de una muestra de sangre (plasma).

Si se realiza una prueba de ADNlc en plasma y el resultado es negativo para mutaciones activadoras, se debe realizar una prueba con una muestra de tejido siempre que sea posible, debido a los potenciales falsos negativos de la prueba basada en plasma como muestra.

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.

Se ha observado diarrea (incluyendo casos muy raros con resultado de muerte) en aproximadamente el 50% de los pacientes en tratamiento con el producto. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. La terapia con erlotinib deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (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.

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 debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal.

Se han notificado casos de alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales. El tratamiento con erlotinib debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo al caso.

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/u ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con erlotinib debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Erlotinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea.

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto gastrointestinal superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones. 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.

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.

8.2. Embarazo

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar 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 interrumpa la lactancia mientras sean tratadas con erlotinib y durante al menos 2 semanas después de la dosis final.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

8.4. 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. No se conoce el riesgo potencial en humanos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que no se ha reportado una relación entre la administración de erlotinib y alteraciones de coordinación y del estado de alerta mental es poco probable que éste pueda afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática.

Enfermedad pulmonar intersticial.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han administrado dosis orales únicas de hasta 1.000 mg 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 la aminotransferasa hepática.

10.2. Tratamiento

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda el tratamiento sin el conocimiento del médico.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2023



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

