

ERLOTINIB 150mg VARIFARMA

Erlotinib 150mg

Comprimidos recubiertos - Vía: Oral

Cada comprimido recubierto contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 150 mg

Excipientes c.s.p.

Forma de presentación:

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Indicaciones terapéuticas:

- Cáncer de pulmón no microcítico: 150 mg/día (1 hora antes o 2 horas después de la ingestión de alimentos). Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse el test de la mutación de EGFR en pacientes con CPNM avanzado o metastásico, que no hayan sido tratados previamente con quimioterapia.

- Cáncer de páncreas: 100 mg/día (1 hora antes o 2 horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina).

Reevaluar la continuación en caso de no aparición de rash dentro de las 4-8 primeras semanas de tratamiento.

Si es necesario un ajuste de dosis, se reducirá en fracciones de 50 mg.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad.

Reacciones Adversas:

Diarrea, hemorragias gastrointestinales; anomalías en el test de función hepática; queratitis, conjuntivitis; epistaxis; alopecia, piel seca, paroniquia, grietas en la piel.

Precuciones y Advertencias:

I.H., I.R., alteraciones genéticas de la glucuronidación (enf. de Gilbert), antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o ojo seco grave. No recomendado en I.H. y/o I.R. graves.

Interrumpir: si aparece disnea, tos y fiebre hasta que se realice una evaluación diagnóstica; diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación. Monitorizar función renal, determinación de electrolitos y control hepático periódico. No recomendado en niños < 18 años. Se recomienda a los fumadores activos que dejen de fumar (concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen). Evitar combinación con inhibidores de la bomba de protones. Se desconoce los efectos de uso concomitante con antagonistas H2 y antiácidos. Utilizar métodos anticonceptivos durante y en las 2 semanas siguientes del tratamiento.

Insuficiencia hepática:

Precución en I.H. No se recomienda en I.H. grave.

Insuficiencia renal:

Precución en I.R. No se recomienda en I.R. grave.

Interacciones:

Véase Advertencias y Precuciones. Además:

Eficacia reducida por: inhibidores potentes de CYP3A4. Toxicidad aumentada por: inhibidores potentes del CYP3A4. Distribución y/o eliminación alterada por: inhibidores de P-glicoproteína (ciclosporina y verapamilo). Con anticoagulantes (warfarina u otros derivados de cumarinas) puede aumentar el riesgo de hemorragias. Incrementa concentración de: platino. Concentración incrementada por: capecitabina. Riesgo de miopatía con: estatinas.

Embarazo

No existen estudios. El riesgo potencial en humanos se desconoce. Sólo se continuará el tratamiento si el beneficio potencial para la madre supera al riesgo para el feto.

Lactancia

No se conoce si erlotinib se excreta por la leche humana. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna mientras sean tratadas con erlotinib por el daño potencial que se pueda causar al niño.

Acción Farmacológica y Farmacocinética:

El 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). Inhibe potenteamente 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 fosfoquinasa del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular.

Farmacocinética: después de una dosis oral los niveles plasmáticos máximos de erlotinib se obtienen a las 4 horas, aproximadamente, con una biodisponibilidad absoluta es del 59%. La absorción tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos. El erlotinib muestra un volumen de distribución aparente medio de 232 L y se distribuye dentro del tejido tumoral en humanos. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%, en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1.

El erlotinib se metaboliza en el hígado por las isoenzimas del citocromo hepático P450, principalmente por la CYP3A4 y en menor medida por la CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico del erlotinib el metabolismo extrahepático por la CYP1A4 en el intestino, por la CYP1A1 en pulmones y por la CYP1B1 en tejido tumoral. Se han identificado tres rutas metabólicas principales: O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; oxidación del grupo acetilo, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y finalmente, hidroxilación aromática del grupo fenil-acetilo. 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 con niveles equivalentes a < 10% de erlotinib y muestran una farmacocinética similar a la de erlotinib.

El 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. El aclaramiento aparente medio es de 4,47 L/hora con una 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.

Toxicidad: en los estudios de toxicidad crónica se observaron 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.

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos con dosis próximas a la dosis máxima mostraron embriotoxicidad en ratas (reabsorción del embrión) y toxicidad fetal en conejos y disminución del desarrollo en el crecimiento de las crías y en la supervivencia en ratas, pero no hubo evidencias de teratogenicidad ni se alteró la fertilidad.

El erlotinib no produjo ningún efecto clastogénico en la batería estándar de pruebas de mutagénesis.

En las ratas, se ha observado una reacción fototóxica media en la piel tras irradiación UV.

Posología y Modo de Uso:

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico:

Administración oral:

* Adultos: la dosis diaria de erlotinib 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos.

Tratamiento del cáncer de páncreas:

* Adultos: la dosis diaria recomendada de erlotinib 100 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina.

En los pacientes que desarrollan síntomas pulmonares tales como disnea, tos o fiebre, se debe interrumpir el tratamiento con erlotinib hasta llegar a un diagnóstico definitivo. Si se diagnostica una enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento se debe discontinuar. Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se reducirá en fracciones de 50 mg.

Insuficiencia hepática: el erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Se deberá tener 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 su administración.

La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda usar erlotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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). Sin embargo no parece necesario un reajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada. No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años. No está recomendado el uso de erlotinib en pacientes pediátricos.

Fumadores: Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la biodisponibilidad del erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de erlotinib en pacientes fumadores activos ha sido de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Por lo tanto se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

Interacciones con Medicamentos y Alimentos:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. El 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*.

Cuando erlotinib se coadministró con ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2, la biodisponibilidad del erlotinib [AUC] aumentó significativamente (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. Aunque no se conoce la relevancia clínica de este aumento, se recomienda precaución cuando la ciprofloxacina u otros inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan efectos adversos relacionados con erlotinib, la dosis de erlotinib puede reducirse.

El tratamiento previo o la coadministración de erlotinib no alteró el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece que disminuyó la biodisponibilidad oral del midazolam hasta el 24%. El erlotinib no afecta 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 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.

El erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por las isoenzimas CYP3A4 y en menor medida CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por la CYP1A4 en el intestino, por la CYP1A1 en pulmones y por la CYP1B1 en tejido tumoral. Se han identificado tres rutas metabólicas principales: O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; oxidación del grupo acetilo, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y finalmente, hidroxilación aromática del grupo fenil-acetilo. 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*.

Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolicen por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas. Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen en el metabolismo de erlotinib y aumentan la concentración plasmática de erlotinib. Así, el uso concomitante de erlotinib con ketoconazol (200 mg vía oral dos veces durante 5 días), un potente inhibidor del CYP3A4, ocasiona un fuerte aumento de la exposición a erlotinib (86% del AUC y 69% de la Cmáx). 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. 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 o considerarse 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, o barbitúricos. 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.

Se han observado elevaciones en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y reacciones adversas de tipo hemorrágico incluyendo hemorragias gastrointestinales, algunas de las cuales estaban asociadas con la administración concomitante de warfarina o AINES. Los pacientes a los que se les administre warfarina u otros anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cambios en el tiempo de protrombina o en el INR.

El 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. Se desconoce la significancia clínica de esta interacción para p. ej., la toxicidad a nivel del SNC. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones.

El erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto 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.

Igualmente, 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}) disminuyeron sólo un 15% y 17%, respectivamente.

No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de erlotinib pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con erlotinib, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 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 ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

No se han observado efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de erlotinib ni tampoco efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de gemcitabina. La capecitabina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de erlotinib. Al administrar erlotinib en combinación con capecitabina, se produce un aumento estadísticamente significativo en la AUC de erlotinib y un aumento incierto en la Cmáx 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. El zumo de pomelo aumenta las concentraciones plasmáticas de erlotinib. En efecto, el pomelo contiene la 6,7-dihidroxibergamotina, una furanocumarina que inhibe la CYP3A4 de los enterocitos. Se recomienda que este zumo de fruta no sea consumido durante un tratamiento con erlotinib ya que pueden producirse un aumento de la toxicidad y otros efectos adversos.

El hipérico (*Hypericum perforatum*) induce varias de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450, incluyendo las CYP3A4, CYP1A2, y CYP2C9. La administración concomitante de esta hierba medicinal con el erlotinib puede reducir la eficacia terapéutica de este. Se han documentado interacciones clínicamente significativas cuando esta hierba ha sido consumida con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Sobredosis (Signos, Síntomas, Conducta y Tratamiento):

Los síntomas de sobredosis incluyen mielosupresión, náusea, vómitos, diarrea y alopecia. Ante la eventualidad de sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Departamento de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas (Av. Gral. Santos esq. Teodoro Mongelos). Tel.: 220418.

Condición de conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15° y 25°C. Fuera del alcance de los niños.

Restricciones de uso: Uso profesional.

Presentación: Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

VENT