

ROBTOR® ERLOTINIB

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de ROBTOR® 25 mg contiene:

Erlotinib 25 mg (como Erlotinib clorhidrato 27,32 mg); Celulosa Microcristalina 35,0 mg, Lactosa monohidrato 27,18 mg, Lauril sulfato de sodio 3,0 mg, Almidón Glicolato de sodio 8,0 mg, Estearato de magnesio 1,5 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macroglol 3350; Talco) 3,0 mg.

Cada comprimido recubierto de ROBTOR® 100 mg contiene:

Erlotinib 100 mg (como Erlotinib clorhidrato 109,15 mg); Celulosa Microcristalina 147,31 mg, Lactosa monohidrato 63,23 mg, Lauril sulfato de sodio 3,0 mg, Almidón Glicolato de sodio 24,0 mg, Estearato de magnesio 7,2 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macroglol 3350; Talco) 10,8 mg.

Cada comprimido recubierto de ROBTOR® 150 mg contiene:

Erlotinib 150 mg (como Erlotinib clorhidrato 163,92 mg); Celulosa Microcristalina 220,96 mg, Lactosa monohidrato 103,85 mg, Lauril sulfato de sodio 4,5 mg, Almidón Glicolato de sodio 36,0 mg, Estearato de magnesio 10,8 mg, Opadry II blanco (Alcohol Polivinílico; Dióxido De Titanio; Macroglol 3350; Talco) 16,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

-**Cáncer de pulmón de células no pequeñas:** ROBTOR® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

La monoterapia con ROBTOR® está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino.

La monoterapia con ROBTOR® está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia.

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.

-**Cáncer de páncreas:** ROBTOR® en combinación con Gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Código ATC: L01XE03 – Antineoplásico Inhibidor de la proteína quinasa

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/receptor humano epidérmico de tipo I (EGFR también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina de EGFR resulta en una acción citotóxica o en muerte celular. Las mutaciones de EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización antiapoptótica y proliferativa.

La potente efectividad de Erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones positivas de EGFR se atribuyen a la estrecha unión de Erlotinib al sitio de ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señalización se detiene la proliferación celular, y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se observa regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: Luego de la administración de Erlotinib por vía oral, el Tmáx es de aproximadamente 4 horas. Aún no se conoce con precisión la biodisponibilidad absoluta, que se encuentra comprendida entre 60% y 106%. Se ha observado un aumento en el ABC de 34 - 109% cuando se administra erlotinib en forma simultánea con la ingesta de alimentos.

Distribución: La tendencia de erlotinib a la unión con las proteínas plasmáticas (albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida) es del 95% y el volumen de distribución promedio de 232 litros.

Metabolismo: Erlotinib se metaboliza en el hígado por vía de las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 y en el pulmón posiblemente por vía de la isoenzima CYP1A1. Los estudios in vitro indican que la isoenzima CYP3A4 interviene en alrededor del 70% del metabolismo de erlotinib.

Se han identificado tres vías metabólicas principales:

- O-desmetilación de una o de dos cadenas laterales seguida de oxidación en ácidos carbónicos;
- Oxidación del grupo acetilo, luego hidrólisis en ácido carbónico arílico;
- Hidroxilación aromática del grupo fenil-acetil.

Los principales metabolitos de erlotinib formados por O-desmetilación de una cadena lateral han demostrado poseer una actividad similar *in vitro* a la observada con erlotinib en los estudios pre clínicos e *in vivo* en los modelos tumorales. Su concentración plasmática es menor del 10% de la concentración plasmática de erlotinib y sus propiedades farmacocinéticas son similares a las de la sustancia precursora.

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. Su 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

No se ha comprobado ninguna relación significativa entre el clearance aparente pronosticado, por una parte, y la edad, el peso corporal, el sexo y el origen étnico, por la otra. Se ha observado un aumento del clearance de creatinina en los fumadores.

Niños y ancianos: No se llevaron a cabo estudios específicos en pacientes geriátricos o pediátricos.

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 Cmax 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 Cmax 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.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

-**Cáncer de Pulmón de células no pequeñas:** Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR previo a la iniciación de la terapia con Erlotinib en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico sin tratamiento previo.

La dosis recomendada de Erlotinib es de 150 mg, una vez por día y se debe tomar por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.

-**Cáncer de Páncreas:** La dosis diaria recomendada de Erlotinib es de 100 mg y se debe tomar por lo menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos en combinación con Gemcitabina.

En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento deberá reevaluarse la prosecución de la terapia con Erlotinib.

Modificaciones de la dosis

En pacientes con inicio agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, como disnea, tos o fiebre, se deberá interrumpir el tratamiento con Erlotinib hasta establecer el diagnóstico. Si se diagnosticara una enfermedad intersticial pulmonar, el tratamiento con Erlotinib deberá discontinuarse e iniciarse un tratamiento apropiado. Discontinuar el tratamiento con Erlotinib en caso de insuficiencia hepática o perforaciones gastrointestinales. Interrumpir o discontinuar el tratamiento con Erlotinib en pacientes con deshidratación que corren el riesgo de sufrir insuficiencia renal, en pacientes con afecciones severas de piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa o en pacientes con trastornos oculares agudos/agravados.

Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no respondan a la loperamida o que se deshidraten pueden requerir una reducción de la dosis o una interrupción temporal de la terapia. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.

Cuando sea necesaria una reducción en la dosis de Erlotinib, la misma debe reducirse de a 50 mg.

En pacientes que estén tomando Erlotinib junto con un potente inhibidor del CYP3A4, tales como, pero no limitado a; atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, neflnavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, toleandomicina (TAO), voriconazol, o pomelo o jugo de pomelo, deberá considerarse una reducción de la dosis si ocurrieran reacciones adversas severas. De forma similar, en pacientes quienes estén tomando Erlotinib con un inhibidor tanto de CYP3A4 y de CYP1A2 como la ciprofloxacina, deberá también considerarse una reducción de dosis de Erlotinib si ocurrieran reacciones adversas severas. El pre tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en alrededor de 2/3 a 4/5. Es altamente recomendable el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad sobre el inductor CYP3A4. Si un tratamiento alternativo no está disponible. Deberá considerarse el aumento de la dosis de Erlotinib con intervalos cada dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente.

La dosis máxima de Erlotinib en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si se aumenta la dosis de Erlotinib, la dosis deberá disminuirse inmediatamente hasta la dosis inicial una vez que se discontinúe la administración con rifampicina o con otros inductores. Otros inductores CYP3A4 incluyen, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros. Estos dos últimos deberían evitarse en lo posible. Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa consumiendo cigarrillos, puede considerarse un aumento prudente de la dosis de Erlotinib que no exceda los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del Paciente. Sin embargo, la eficacia y seguridad a largo plazo (> 14 días) de una dosis mayor a la recomendada inicialmente no se estableció en pacientes que continúan fumando. Si se aumenta la dosis de Erlotinib, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial una vez que se cese con el cigarrillo.

Erlotinib es eliminado por el metabolismo hepático y la excreción biliar. A pesar que la exposición al erlotinib era similar en pacientes con funciones hepáticas levemente perjudicadas (escala Child-Pugh E), los pacientes con problemas hepáticos (bilirrubina total> ULN o escala Child-Pugh A, B y C) deben monitorearse atentamente durante la terapia con Erlotinib. El tratamiento con Erlotinib debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con una bilirrubina total> 3 x ULN. Si los cambios en las funciones hepáticas son severos, como el duplicado de la bilirrubina total vio triplicado de las transaminasas en el marco de los valores del pre tratamiento fuera del margen normal. La dosis de Erlotinib debe interrumpirse. En el marco del empeoramiento de las pruebas de las funciones hepáticas, antes de que se vuelvan severas, debe considerarse una interrupción o reducción de la dosis con pruebas frecuentes de monitoreo de las funciones hepáticas. La dosis de Erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si la bilirrubina total es >3 x ULN y/o las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales de pre tratamiento.

Insuficiencia renal: Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Erlotinib en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos: Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Erlotinib en pacientes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Erlotinib o a cualquiera de los excipientes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Toxicidad pulmonar

Casos raros de neumopatía intersticial (ILD), algunos con desenlace fatal se han señalado en pacientes tratados con Erlotinib por cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado.

En los ensayos sobre cáncer pulmonar, la mayoría de los casos se asociaron con factores que confundían o influían sobre el diagnóstico, tales como la quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En el caso de un comienzo agudo sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre, la terapia con Erlotinib deberá interrumpirse hasta realizar la evaluación diagnóstica. Si se diagnostica una enfermedad intersticial pulmonar, debe discontinuarse el tratamiento con Erlotinib e iniciarse uno apropiado.

En la mayoría de los casos se hallaban implicados otros factores, tales como una quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, algún trastorno del parénquima pulmonar preexistente, metástasis pulmonares o infección pulmonar. En los pacientes que presentan síntomas respiratorios agudos de reciente aparición y/o un empeoramiento inexplicable de estos síntomas -disnea, tos y fiebre, por ejemplo- el tratamiento con Erlotinib se debe discontinuar hasta establecer claramente el origen de estos episodios. Si se diagnostica una neumopatía intersticial, se debe suspender la administración de Erlotinib y, en caso de ser necesario, se establecerá un tratamiento apropiado.

Insuficiencia renal

Se han informado casos de síndrome hepato-renal, fallas renales agudas (incluyendo eventos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios y llegaron hasta problemas hepáticos al comienzo, mientras que otros fueron asociados con deshidratación severa debido a diarrea, vómitos y/o anorexia o uso simultáneo de quimioterapia. En el caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo contributivos para insuficiencia renal (por ejemplo, enfermedad renal preexistente, afecciones clínicas o medicamentos que pudieran conducir a una enfermedad renal u otras afecciones clínicas u otras situaciones pre disponentes, incluyendo edad avanzada), deberá interrumpirse el tratamiento con Erlotinib y deberán tomarse medidas apropiadas para re hidratar intensamente al paciente. Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y soluciones con electrolitos para los pacientes con riesgo de deshidratación.

Hepatotoxicidad

Se informaron casos de fallas hepáticas y síndrome hepato-renal (incluyendo eventos fatales) durante el uso de Erlotinib, particularmente en pacientes con problemas hepáticos al comienzo. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. En el caso de empeoramiento, debe considerarse la interrupción o reducción con pruebas frecuentes de monitoreo. Si la bilirrubina total es >3 x ULN vio las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales del pre-tratamiento, la dosis de Erlotinib deberá interrumpirse o discontinuarse.

Pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes con disfunción hepática deben ser monitoreados durante la terapia con Erlotinib. La dosis de Erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en las funciones son severos, como la duplicación de la bilirrubina total vio aumento de tres veces de las transaminasas en el marco de valores de pre-tratamiento fuera del margen normal.

Erlotinib es un inhibidor débil de la glucuroconjugación. Los pacientes que presenten algún trastorno que afecte a la glucuroconjugación (por ejemplo, en caso de hiperbilirubinemia) deben ser tratados con suma prudencia.

Perforación gastrointestinal

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluyendo víctimas fatales) en pacientes que recibieron Erlotinib. Los pacientes que reciben agentes concomitantes antiangiogénicos corticosteroides, "AINEs" (tipo de analgésico y antiinflamatorio) y/o quimioterapia basada en taxanos, o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo. Discontinúe permanentemente el tratamiento con Erlotinib en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.

Dermatitis bullosa y exfoliativa

Se han informado afecciones de la piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fue fatal. Si el paciente presenta condiciones severas de piel bullosa, ampollada o exfoliativa, discontinúe o interrumpa el tratamiento con Erlotinib.

Infarto de miocardio/Isquemia

En el ensayo de carcinoma pancreático, seis pacientes (incidencia del 2,3%) del grupo que recibió tratamiento con Erlotinib/Gemcitabina desarrollaron infartos/Isquemias miocárdicas.

Aún se cuenta con información muy escasa en relación con los efectos del tratamiento con Erlotinib sobre la prolongación del intervalo QT. Sería conveniente realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento. Si se observara prolongación del intervalo QT preexistente o bien si existe coadministración de otros medicamentos que tienden a causar la prolongación de dicho intervalo, solamente se podrá encarar el tratamiento con Erlotinib con suma precaución.

Accidente cerebrovascular

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, seis pacientes del grupo de tratamiento con Erlotinib/Gemcitabina desarrollaron accidentes cerebro vasculares (incidencia del 2,3%). Uno de estos fue hemorrágico y fue el único caso fatal. En comparación, en el grupo de tratamiento con placebo/Gemcitabina no hubo accidentes cerebro vascular.

Trastornos oculares

Se informaron perforaciones de la córnea o úlceras durante el uso de Erlotinib. Otros desórdenes oculares, incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis sicca o queratitis se observaron en el tratamiento con Erlotinib y son conocidos factores de riesgo para la úlcera/perforación de la córnea. Si los pacientes presentan desórdenes oculares agudos, como dolor ocular, interrumpa o discontinúe el tratamiento con Erlotinib.

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis tales como inflamación aguda ocular o empeoramiento de una existente, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojo rojo, deberán ser derivados prontamente a un oftalmólogo. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento con Erlotinib deberá interrumpirse o discontinuarse. Si se diagnostica queratitis, deberán considerarse en forma cuidadosa los riesgos y beneficios de continuar con Erlotinib. Erlotinib deberá ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis y ulceración. Han sido reportados muy raros casos de ulceración o perforación corneal, durante la terapia con Erlotinib.

Población pediátrica

Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Erlotinib en pacientes pediátricos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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.

Embarazo

La administración de Erlotinib a una mujer embarazada puede ocasionarle daños al feto.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas a las que se les administrase Erlotinib. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben evitarlo durante el tratamiento con Erlotinib. Deben utilizarse métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia, y por lo menos 2 semanas después de completar la misma. Si se utiliza Erlotinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante la administración del medicamento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.

Lactancia

No está comprobado que Erlotinib se excrete en la leche materna. Como numerosos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas que surgen del tratamiento con Erlotinib en lactantes, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Al evaluar el estado mutacional EGFR, es importante que se elija una metodología sólida y bien validada para evitar resultados falso negativos o falsos positivos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad

Aún no se ha evaluado el potencial carcinogénico de Erlotinib, pero se ha estudiado su posible efecto genotóxico en una serie de ensayos in vitro sobre mutación bacteriana, aberración cromosómica del linfocito humano y mutación celular en los mamíferos, y un experimento in vivo de micronúcleos en la médula ósea del ratón que no produjo daños genéticos. Erlotinib no causó trastornos en la fertilidad de las ratas hembras ni en los machos.

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.

INTERACCIONES

Erlotinib y otros sustratos del CYP

Erlotinib es metabolizado predominantemente por CYP3A4, y se estima que los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición a la droga. El cotratamiento con un potente inhibidor CYP3A4 ketoconazol aumenta el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en 2/3. Cuando se coadministra Erlotinib con ciprofloxacina, un inhibidor de CYP3A4 y CYP1A2, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib y la concentración plasmática máxima (Cmax) de erlotinib aumenta en un 39% y 17%, respectivamente. Debe tenerse precaución al momento de administrar o tomar Erlotinib con ketoconazol y otros inhibidores CYP3A4 potentes, como por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, neflnavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, toleandomicina (TAO) y voriconazol; Pomelo o jugo de pomelo entre otros.

El pre-tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina por 7 días previos a Erlotinib, disminuye el área bajo la curva (ABC) de erlotinib alrededor de 2/3 a 4/5, que equivale a una dosis de alrededor de 30 a 50 mg en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El tratamiento con rifampicina con la coadministración de una dosis única de Erlotinib al día 8 resultó en un exposición media (ABC) a erlotinib del 57.6% de la observada luego de una única dosis de 150 mg de Erlotinib en ausencia de tratamiento con rifampicina.

El uso de tratamientos alternativos sin actividad inductora de CYP3A4 es altamente recomendable. Si no hay tratamientos alternativos disponibles debe considerarse ajustar la dosis inicial. Si se aumenta la dosis de Erlotinib se necesitará una reducción de la dosis a la dosis inicial indicada en el momento de la discontinuación de la rifampicina u otro inductor.

Otros inductores

CYP3A4 incluyen rifabutina. Rifapentina, fenitoína. Carbamazepina. Fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros.

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce el área bajo la curva (ABC) de erlotinib. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Sin embargo, si continúan haciéndolo, puede considerarse un aumento prudente en la dosis de Erlotinib siempre que se cuide la seguridad del paciente. Si la dosis de Erlotinib fuera incrementada, la misma deberá reducirse inmediatamente a la dosis inicial cuando el paciente deje de fumar.

El pre-tratamiento y coadministración de Erlotinib disminuye el área bajo la curva (ABC) del sustrato de CYP3A4, Midazolam, en un 24%. El mecanismo no es claro.

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal alto pueden alterar la solubilidad de erlotinib y reducir su biodisponibilidad. Es poco probable que aumentar la dosis de Erlotinib cuando se coadministra con dichos agentes compense la pérdida de exposición. La coadministración de Erlotinib con omeprazol un inhibidor de la bomba de protones, disminuye el pH bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 46%. Debido a que los inhibidores de la bomba, afectan el pH del tracto gastrointestinal por un periodo prolongado, el retiro de su administración puede no eliminar la interacción.

Inhibidores de la bomba de protones

En lo posible, el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con Erlotinib debe evitarse. La coadministración de Erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H2, disminuye el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 33%. Cuando se administra Erlotinib con 150 mg de ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el área bajo la curva (ABC) de erlotinib disminuye un 15%.

Si se requiere tratar a los pacientes con un antagonista del receptor de H2, como ranitidina, debe utilizarse de manera escalonada. Erlotinib debe tomarse una vez por día, 10 horas después de una dosis de un antagonista del receptor de H2, y al menos 2 horas antes de la siguiente dosis. A pesar de que el efecto de antiácidos en la farmacocinética de erlotinib no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la dosis de Erlotinib deben separarse por varias horas, en caso de ser necesario un antiácido.

Erlotinib y estatinas

La combinación de Erlotinib y una estatina puede incrementar el potencial para miopatía inducida por estatina, incluyendo rabdomiolisis, la cual es observada raramente. El mecanismo de esta interacción no está clarificado.

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

En pacientes tratados con Erlotinib se ha notificado interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo warfarina, que condujo a un aumento del Índice Normalizado Internacional (INR) y episodios de hemorragias que en algunos casos fueron fatales. Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser controlados en forma periódica por cualquier cambio en el tiempo de protrombina o INR.

Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

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 SNC. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones.

Erlotinib y fumadores

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción significativa en el AUC₀₋₂₄, C_{max} y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8 -, 1,5 - y 9- veces, respectivamente, 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. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. El uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel dio lugar a un incremento en el AUC₀₋₂₄ - 48 totales 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 produce un aumento estadísticamente significativo en la AUC de erlotinib y un aumento incierto en la C_{max} en comparación con los valores observados cuando se administra erlotinib como único agente. No hay 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.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son: erupciones cutáneas (75%) y diarrea (54%). En la mayoría de los casos, estos efectos son de grados 1 ó 2 y no requieren ningún tipo de tratamiento. Se han observado erupciones cutáneas y diarrea de grados 3 ó 4 en 9% y 6% de los pacientes respectivamente.

Tabla: Resumen de Reacciones Adversas por grupo de frecuencia:

Sistema Corporal	Muy Frecuente (>1/10)	Frecuente (>1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (>1/1.000 a < 1/100)	Raros (>1/10.000 a < 1/1.000)	Muy Raros (<1/10.000)
Trastornos oculares	Conjuntivitis Queratoconjuntivitis	Queratitis	Cambios en las pestañas	-	Perforación de la córnea Ulceración de la córnea Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI)	-	-	-
Trastornos gastro-intestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastro-intestinal	Perforación gastrointestinal	-	-
Trastornos Hepatobiliares	Anormalidades en el test de función hepática	Aumento de los niveles de ALAT, ASAT y bilirrubina	-	Fallo hepático	-
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	-	Alopecia Piel seca Paroniquia Foliculitis Acné/ Dermatitis acneiforme Grietas en la piel	Hirsutismo Cambios en las cejas Uñas quebradizas y sueltas Reacciones cutáneas leves como Hiperpigmentación	Síndrome eritro-disestesia palmo-plantar	Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	-	Insuficiencia renal	Nefritis Proteinuria	-	-
Trastornos generales	Fatiga	-	-	-	-
Infecciones	Infecciones	-	-	-	-

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha demostrado la tolerancia de dosis orales únicas de Erlotinib de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y de hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer. En los sujetos sanos, la administración reiterada de 200 mg de Erlotinib, dos veces por día, es mal tolerada al cabo de pocos días de iniciado el tratamiento. Se ha demostrado que la dosis recomendada de 150 mg/día puede provocar efectos adversos graves, tales como diarrea, erupciones cutáneas y, eventualmente, un aumento en los niveles de las transaminasas hepáticas. En caso de sospechar una sobredosis, será conveniente discontinuar transitoriamente la administración de Erlotinib, estableciendo al mismo tiempo un tratamiento sintomático apropiado.

Tratamiento

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es ROBTOR® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar ROBTOR®
3. Cómo tomar ROBTOR®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ROBTOR®
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES ROBTOR® y PARA QUÉ SE UTILIZA

ROBTOR® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La monoterapia con ROBTOR® está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino. La monoterapia con ROBTOR® está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia.

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. ROBTOR® en combinación con Gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no reseccable o metastásico.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR ROBTOR®

No tome ROBTOR®:

- si es alérgico a Erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones:

- si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de Erlotinib en su sangre o influir en su efecto (por ejemplo, antifúngicos como ketconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoina, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina, Hipérico (Hierba de San Juan) o inhibidores del proteasoma), consulte a su médico. En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de ROBTOR® y, por tanto, su médico necesitará ajustar su tratamiento. Su médico debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando ROBTOR®.
- si toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombosos o coágulos, por ej. warfarina) ya que ROBTOR® puede hacerle más propenso a sufrir hemorragias. Consulte a su médico, él necesitará hacerle algunos análisis de sangre de forma regular.
- si está tomando estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), puesto que ROBTOR® puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiolisis) provocando daño en el riñón, consulte a su médico.
- si usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas en el ojo como ojos muy secos, inflamación de la parte frontal del ojo (cornea) o úlceras que comprenden la parte frontal del ojo, informe a su médico.

Debe comentar a su médico:

- si tiene de pronto dificultad para respirar asociada con tos o fiebre ya que, si es así, su médico puede que tenga que darle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con ROBTOR®.
- si tiene diarrea ya que su médico puede que tenga que darle un anti diarreico (por ejemplo loperamida).
- de forma inmediata en caso de que tenga diarrea persistente o grave, náuseas, pérdida de apetito o vómitos ya que su médico puede que tenga que interrumpir la administración de ROBTOR® y tener que tratarle a usted en el hospital.
- si tiene dolor agudo en el abdomen, ampollas o descamación grave de la piel. Su médico puede tener que interrumpir o poner fin a su tratamiento.
- si presenta empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, mayor lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, por favor informe a su médico o enfermera inmediatamente ya que puede necesitar tratamiento urgente.
- si también está tomando una estatina y sufre dolor muscular inexplicable, dolor con la palpación, debilidad o calambres. Su médico puede tener que interrumpir o suspender su tratamiento.

Enfermedad del hígado o riñón:

No se sabe si ROBTOR® tiene un efecto diferente en caso de que su hígado o sus riñones no funcionen normalmente. No se recomienda el tratamiento con este medicamento si tiene una enfermedad hepática grave o una enfermedad renal grave.

Trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert

Si tiene un trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert, su médico le deberá administrar el tratamiento con ROBTOR® con precaución.

Fumadores

Es recomendable que deje de fumar si está siendo tratado con ROBTOR® ya que fumar puede disminuir la cantidad de este medicamento en la sangre.

Niños y adolescentes

ROBTOR® no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el tratamiento con este

medicamento en niños y adolescentes.

Uso de ROBTOR® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Toma de ROBTOR® con los alimentos y bebidas

No tome ROBTOR® con alimentos.

Embarazo y lactancia

Evite quedar embarazada mientras tome ROBTOR®. Si puede quedar embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante, al menos, las 2 semanas siguientes a la toma del último comprimido de ROBTOR®.

Si se queda embarazada mientras toma ROBTOR®, informe a su médico inmediatamente ya que él decidirá la conveniencia o no de que continúe con el tratamiento.

No debe dar el pecho a su bebé si está tomando ROBTOR®.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los posibles efectos de ROBTOR® sobre la capacidad de conducir y usar máquinas pero es muy improbable que su tratamiento afecte a esta capacidad.

3. CÓMO TOMAR ROBTOR®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

El comprimido debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de haber ingerido alimentos.

La dosis recomendada de ROBTOR® es de 150 mg, una vez por día. Esta dosis se debe tomar por lo menos una hora antes o dos horas después de las comidas.

En caso de tener que reducir la dosis administrada, se podrá implementar una disminución escalonada a razón de 50 mg.

En aquellos casos en que se administre ROBTOR® concomitantemente con agentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4, será necesario disminuir la dosis de ROBTOR®.

Si toma más ROBTOR® del que debe

Contacte inmediatamente con su médico.

Puede que tenga un aumento de los efectos adversos y su médico tenga que interrumpir su tratamiento.

Si olvidó tomar ROBTOR®

Si olvida tomar una o más dosis de ROBTOR®, contacte tan pronto como pueda a su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ROBTOR®

Es importante tomar ROBTOR® todos los días y durante todo el tiempo que su médico se lo recete.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si tiene alguno de los efectos adversos mencionados, contáctese con su médico tan pronto como sea posible. En algunos casos, su médico puede que tenga que reducirle la dosis o interrumpir el tratamiento con ROBTOR®.

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son: erupciones cutáneas (75%) y diarrea (54%). En la mayoría de los casos, estos efectos son de grados 1 ó 2 y no requieren ningún tipo de tratamiento. Se han observado erupciones cutáneas y diarrea de grados 3 ó 4 en 9% y 6% de los pacientes respectivamente. La manifestación de ambos tipos de efectos adversos provocó la discontinuación del estudio por parte de 1% de los pacientes.

Fue necesaria una reducción de la dosis debido a las erupciones cutáneas o a la diarrea en 6% y en 1% de los pacientes, respectivamente. Por lo general, estos efectos adversos se manifiestan al cabo de unos 8 a 12 días después de iniciado el tratamiento.

Infecciones

Muy frecuentes: infección (24%; de grado 3: 8%; de grado 4: 0 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia (52%; de grado 3: 8%; de grado 4: 1%)

Trastornos oculares

Muy frecuentes: conjuntivitis (12%; de grado 3: <1%; de grado 4:0%); queratoconjuntivitis seca (12%; de grado 3: 0%; de grado 4: 0%)

Frecuentes: queratitis

Úlcera de córnea en un único caso aislado.

Trastornos respiratorios

Muy frecuentes: disnea (41%; de grado 3: 17%; de grado 4: 11%); tos (33%; de grado 3: 4%; de grado 4: 0%).

Raramente: neumopatía intersticial, en algunos casos con desenlace fatal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea (54%; de grado 3: 6%; de grado 4: <1%); náuseas (33%; de grado 3: 3%; de grado 4: 0%); vómitos (23%; de grado 3: 2%; de grado 4: <1%); estomatitis (17%; de grado 3: <1%; de grado 4: 0%); dolor abdominal (11%; de grado 3: 2%; de grado 4: <1%)

Frecuentes: hemorragias gastrointestinales.

Trastornos hepáticos y biliares

Frecuentes: aumento de los niveles de ALAT, ASAT y bilirrubina.

Trastornos cutáneos

Muy frecuentes: erupción (75%; de grado 3: 8%; de grado 4: <1%); prurito (13%; de grado 3: <1%; de grado 4: 0%); sequedad de la piel (12%; de grado 3: 0%; de grado 4: 0%).

Trastornos generales

Muy frecuentes: fatiga (52%; de grado 3: 14%; de grado 4: 4%).

Si sus análisis de sangre indican cambios graves en su función hepática, su médico puede necesitar interrumpir su tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Erupciones que pueden aparecer o empeorar en zonas expuestas al sol. Si se expone al sol, sería aconsejable que utilizara ropa para protegerse y/o usar protección solar (por ejemplo que contenga minerales).
- Infección
- Pérdida de apetito, pérdida de peso
- Depresión
- Dolor de cabeza, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades
- Dificultad al respirar, tos
- Náuseas
- Irritación de la boca
- Dolor de estómago, indigestión y flatulencia
- Resultados anormales en el análisis de sangre realizados para comprobar la función del hígado
- Picores, sequedad en la piel y pérdida de pelo
- Cansancio, fiebre, rigidez

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hemorragias en la nariz
- Hemorragias en el estómago o en el intestino
- Reacciones inflamatorias alrededor de la uña
- Infección de los folículos del pelo
- Acné
- Grietas en la piel (fisuras en la piel)
- Función renal reducida (cuando se da fuera de las indicaciones aprobadas en combinación con la quimioterapia)

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Cambio en las pestañas
- Excesiva presencia de pelo corporal y facial con un patrón de distribución masculino
- Cambios en las cejas
- Uñas quebradizas y sueltas

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Dolor y enrojecimiento u hormigueo de las manos y/o los pies (Síndrome eritrodiseestesia palmo-plantar)

Efectos adversos muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Casos de ulceración o perforación de la córnea
- Ampollas o descamación grave de la piel (indicativo de síndrome de Stevens-Johnson).

5. CONSERVACIÓN DE ROBTOR®

Conservar a temperatura ambiente (< 30 °C).

Proteger de la luz y de la humedad en su envase original.

No utilizar ROBTOR® después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

6. Contenido del envase e información adicional

PRESENTACIONES

Comprimidos recubiertos de 25 mg envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Comprimidos recubiertos de 100 mg envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Comprimidos recubiertos de 150 mg envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< A 30°C)

PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 57781 Disposición autorizante N° 7325
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com
farmacovigilancia@kemexlab.com
Revision: 04-2015.