RELOTIB
ERLOTINIB 25, 100 y 150 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

RELOTIB 25 mg (dosis no comercializada en Uruguay)
Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 27,18 mg, celulosa microcristalina 35,00 mg, almidón glicolato de sodio 8,00 mg, laurilsulfato de sodio 1,00 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, Opadry II 85F28751 white 3,00 mg.

RELOTIB 100 mg
Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por: lactosa monohidrato 69,23 mg, celulosa microcristalina 147,31 mg, almidón glicolato de sodio 24,00 mg, laurilsulfato de sodio 3,00 mg, estearato de magnesio 7,20 mg, Opadry II 85F28751 white 10,80 mg.

RELOTIB 150 mg
Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de erlotinib (como clorhidrato), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 103,85 mg, celulosa microcristalina 220,96 mg, almidón glicolato de sodio 36,00 mg, laurilsulfato de sodio 4,50 mg, estearato de magnesio 10,80 mg, Opadry II 85F28751 white 16,20 mg.

Acción terapéutica
Agente antineoplásico inhibidor de la proteinquinasa de tirosina.
Código ATC: L01XE03.

Indicaciones
Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)
Relotib está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.
Relotib está también indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen quimioterápico de primera línea.
Relotib también está indicado en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. En pacientes con tumores sin mutaciones activadoras de EGFR, Relotib está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.
Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Relotib.
No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa (ver Propiedades farmacodinámicas).
Cáncer de páncreas
Relotib en combinación con Gemcitabina está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico.
Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Relotib (ver Posología y modo de administración y Propiedades farmacodinámicas).
En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de supervivencia.

Acción farmacológica
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/receptor humano epidérmico tipo 1 (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 del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular.
Las mutaciones del 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 del EGFR se atribuye a la estrecha unión de erlotinib al sitio del 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
Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de erlotinib se obtienen a las 4 horas, aproximadamente, tras dicha administración. En un ensayo con voluntarios sanos se pudo estimar que la biodisponibilidad absoluta es del 59%. La exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos.

Distribución
El volumen de distribución aparente medio de erlotinib es de 232 litros y se distribuye dentro del tejido tumoral en humanos.
En un estudio con 4 pacientes (3 con CPNM y 1 con cáncer de laringe) que fueron tratados con dosis orales diarias de 150 mg de erlotinib, se determinó los niveles de erlotinib en muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas realizadas el Día 9 del tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de erlotinib de 1.185 ng/g de tejido tumoral. Esto correspondía a una media global del 63% (rango 5 - 161%) de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio que han sido determinadas. Los metabolitos activos principales estaban presentes en el tumor en concentraciones medias de 160 ng/g de tejido, lo que correspondía a un promedio global del 113% (rango 88 - 130%) de las concentraciones plasmáticas máximas en 22 equilibrio que han sido determinadas. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG)

Metabolismo
En humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral. Se han identificado tres rutas metabólicas principales: 1) O-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.
Un análisis de farmacocinética poblacional en 591 pacientes que recibieron erlotinib, como medicamento único, se determinó un clearence aparente medio de 4,47 l/h con una mediana de vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la estabilidad de la concentración plasmática sería de 7-8 días.

Farmacocinética en poblaciones especiales
En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y raza del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de erlotinib fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del aclaramiento de erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores tuvieron un índice incrementado de aclaramiento de erlotinib. Esto fue confirmado en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos que fumaban en el momento de realizar el estudio y en no fumadores, recibiendo ambos grupos una dosis oral única de 150 mg de erlotinib. La media geométrica de la C_{max} fue 1056 ng/mL en no fumadores y 689 ng/mL en fumadores con una proporción media de fumadores versus no fumadores del 65.2% (95% CI: 44,3 a 95,9, p = 0,031). La media geométrica del AUC0-inf fue 18726 ng•h/mL en los no fumadores y 6718 ng•h/mL en los fumadores con una proporción media del 35,9% (95% CI: 23,7 a 54,3, p < 0,0001). La media geométrica de la C_{min} fue 288 ng/mL en no fumadores y 34,8 ng/mL en fumadores con una proporción media del 12,1% (95% CI: 4,82 a 30,2, p = 0,0001).

En un estudio pivotal fase III en fumadores activos con CPNM, se alcanzó una concentración plasmática en estado estacionario de 0,65 µg/mL (n=16), que fue aproximadamente 2 veces menor en aquellos que habían dejado de fumar o en pacientes que nunca habían fumado (1,28 µg/mL n=108). Este efecto se produjo junto a un aumento del 24% en el aclaramiento plasmático aparente de erlotinib. En un estudio fase I de escalada de dosis en pacientes que fueron fumadores activos con CPNM, el análisis de la farmacocinética indicó un aumento proporcional de la exposición a erlotinib en el estado de equilibrio, cuando la dosis de erlotinib se aumentó de 150 mg a la dosis máxima tolerada de 300 mg. En este estudio, la concentración plasmática en estado estacionario para una dosis de 300 mg en fumadores activos fue de 1,22 µg/mL (n=17).
En base a los resultados de estudios farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con erlotinib, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.
En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide incrementó la exposición alrededor de un 11%

Un segundo análisis de farmacocinética de población que se llevó a cabo incorporó datos de erlotinib de 204 pacientes con cáncer de páncreas que recibieron erlotinib más gemcitabina. Este análisis demostró que las covariantes que afectan al aclaramiento de erlotinib en los pacientes del estudio pancreático eran muy similares a los observados en el análisis farmacocinético previo en monoterapia. No se identificaron efectos nuevos de las covariables. La coadministración de gemcitabina no afectó la depuración plasmática del erlotinib.
• *Población pediátrica:* No se han realizado estudios específicos en pacientes pediátricos.
• *Población de edad avanzada:* No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada.
• *Pacientes con 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 AUC0-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.
• *Pacientes con 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.

Datos preclínicos sobre seguridad
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad
Los efectos debidos a dosis crónicas observados en al menos una especie animal o estudio incluyeron efectos en la córnea (atrofia, ulceración), piel (degeneración folicular e inflamación, enrojecimiento y alopecia), ovarios (atrofia), hígado (necrosis hepática), riñón (necrosis papilar renal y dilatación tubular), y tracto gastrointestinal (vaciado gástrico retardado y diarrea). Los parámetros de las células rojas sanguíneas disminuyeron y las células blancas sanguíneas, principalmente neutrófilos, aumentaron. Hubo aumentos en ALT, AST y bilirrubina relacionados con el tratamiento. Estos hallazgos se observaron para exposiciones muy por debajo de exposiciones clínicamente relevantes.
En base al mecanismo de acción, erlotinib puede ser potencialmente teratógeno. Los datos obtenidos en pruebas de toxicidad reproductiva realizadas a ratas y conejos a dosis cercanas a la dosis máxima tolerada y/o maternalmente tóxicas mostraron toxicidad reproductiva (embriotoxicidad en ratas, reabsorción del embrión y toxicidad fetal en conejos) y de desarrollo (disminución en el crecimiento de las crías y en la supervivencia en ratas) pero no resultó teratogénico y no dañó la fertilidad. Estos hallazgos fueron observados a exposiciones clínicamente relevantes. El resultado de estudios de genotoxicidad convencionales con erlotinib fue negativo. Los resultados de carcinogenicidad realizados con erlotinib durante dos años en ratas y ratones expuestos hasta dosis superiores a la exposición terapéutica en humanos (hasta 2 veces y 10 veces más altas, respectivamente, basado en la C_{max} y/o AUC) fueron negativos. En ratas se ha observado una reacción fototóxica media en la piel tras irradiación UV.

Estudios clínicos
Terapia de primera línea en CPNM para pacientes con mutaciones activadoras del EGFR (Erlotinib administrado como monoterapia).
La eficacia de erlotinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM con mutaciones activadoras del EGFR, fue demostrada en un estudio abierto fase 3 aleatorizado. Este estudio fue conducido en pacientes caucásicos con CPNM localmente avanzado o metastásico (estadios IIIB y IV) quienes no habían recibido quimioterapia previa o alguna otra terapia antitumoral sistémica para su enfermedad avanzada y que presentaban mutaciones en el dominio tirosina-quinasa del EGFR (deleción del exón 19 o mutación del exón 21). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir erlotinib 150 mg/día o hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en dobletes con derivados del platino. La SLP, variable principal del investigador. Los resultados de eficacia se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Resultado de eficacia de Erlotinib vs quimioterapia en el estudio clínico 1

		Erlotinib	Quimioterapia Ratio (95% IC)	Hazard	Valor-p
Análisis intermedio pre planificado (n=153) Fecha de corte: Agosto 2010		n=77	n=76		
	Variable principal: Supervivencia Libre de Progresión (mediana de SLP en meses)*	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Evaluación del investigador** Revisión independiente**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Tasa respuesta objetiva (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Supervivencia global (SG) (meses) (35% de eventos)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Análisis exploratorio (n=173) Fecha de corte: Enero 2011		n=86	n=87		
	SLP (mediana en meses), Evaluación del investigador	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Tasa respuesta objetiva (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	SG (meses) (40% de eventos)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Actualización del análisis (n=173) Fecha de corte: Abril 2012		n=86	n=87		
	SLP (mediana en meses)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	SG*** (meses) (62% de eventos)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR = respuesta completa, PR = respuesta parcial
* Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte
** La tasa global de concordancia entre el investigador y la evaluación del Comité Investigador Independiente fue del 70%
*** Se observó un elevado número de cruces en el tratamiento. El 82% de los pacientes en el brazo de quimioterapia recibieron en segunda línea un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (todos menos 2 recibieron Erlotinib).

Tratamiento de mantenimiento de CPNM tras quimioterapia de primera línea (Erlotinib administrado como monoterapia)
Se ha investigado la eficacia y seguridad de erlotinib como tratamiento de mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia, para pacientes con CPNM en un estudio clínico 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Este estudio fue realizado en 889 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que no habían progresado tras 4 ciclos de un doblete de quimioterapia de primera línea a base de platino.
Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para recibir 150 mg de erlotinib o placebo por vía oral una vez por día, hasta la progresión de la enfermedad.. El objetivo principal del estudio incluía la sobrevida libre de progresión (SLP) en todos los pacientes. Las características demográficas basales y de la enfermedad, estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. No se incluyó en el estudio pacientes con ECOG PS>1, con comorbilidad hepática o renal significativa.
En este estudio, la población total mostró un beneficio para la variable principal SLP (HR=0,71 p< 0,0001) y la variable secundaria SG (HR=0,81 p=0,0088). Sin embargo, el mayor beneficio se observó en un análisis exploratorio predefinido en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR (n=49) demostrando un beneficio considerable de SLP (HR=0,10, 95% CI 0,04 a 0,25, p<0,0001) y un HR de la supervivencia global de 0,83 (95%CI 0,34 a 2,02). El 67% de los pacientes del subgrupo placebo con mutación EGFR positiva recibieron tratamiento de segunda o sucesiva línea con EGFR-TKIs.
El estudio clínico 3 se realizó en 643 pacientes con CPNM avanzado sin mutaciones activadoras de EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y que no experimentaron progresión de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en compuestos de platino.
El objetivo del estudio era comparar la supervivencia global del tratamiento de mantenimiento de primera línea con erlotinib versus erlotinib administrado en el momento de progresión de la enfermedad. Este estudio no alcanzó con su variable principal. La SG de erlotinib en el tratamiento de mantenimiento de primera línea no fue superior al tratamiento con erlotinib en segunda línea en pacientes cuyo tumor no albergó una mutación activadora de EGFR (HR=1,02, 95% CI 0,85 a 1,22, p=0,82). La variable secundaria de SLP no mostró ninguna diferencia entre erlotinib y placebo en el tratamiento de mantenimiento (HR=0,94, 95% CI 0,80 a 1,11, p=0,48).
Según los datos del estudio clínico 3, el uso de erlotinib no está recomendado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes sin mutaciones activadoras de EGFR.

Tratamiento de CPNM tras fallo de al menos un régimen quimioterápico anterior (erlotinib administrado en monoterapia)
La eficacia y la seguridad de erlotinib en segunda /tercera línea se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo en 731 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de, por lo menos, un régimen de quimioterapia. Se aleatorizó 2:1 a los pacientes para recibir 150 mg de erlotinib o placebo diarios, por vía oral. Los parámetros del estudio incluyeron la sobrevida global, la tasa de respuestas, la sobrevida libre de progresión, duración de la respuesta, tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor) y seguridad. El objetivo principal fue la supervivencia.
Las características demográficas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes eran de sexo masculino. Aproximadamente, un tercio presentaba un estado funcional 2 ECOG al inicio, y el 9% tenía un ECOG estado funcional 3. El 93% y 92% de todos los pacientes del grupo erlotinib y del grupo placebo respectivamente, había sido tratados con una terapia anterior que contenía platino y un 36% y un 37% de todos los pacientes, respectivamente, habían sido tratado anteriormente con taxanos. El índice de riesgo ajustado por muerte en el grupo tratado con erlotinib en relación con el grupo placebo fue 0,73 (95% CI, de 0,6 a 0,87) (p = 0,001). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 31,2% y 21,5% para los grupos tratados con erlotinib y con placebo, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 6,7 meses (95% CI, de 5,5 a 7,8 meses) en el grupo tratado con erlotinib en comparación con los 4,7 meses observados en el grupo placebo (95% CI, de 4,1 a 6,3 meses).
Se ha investigado el efecto sobre la supervivencia global en distintos subgrupos de pacientes. El efecto de erlotinib sobre la supervivencia global fue similar en pacientes con una ECOG basal de 2 - 3 (HR = 0,77, 95% CI 0,6 - 1,0) o de 0 - 1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6 - 0,9), hombres (HR = 0,76, 95% CI 0,6 - 0,9) o mujeres (HR = 0,80, 95% CI 0,6 - 1,1), pacientes menores de 65 años (HR = 0,75, 95% CI 0,6 - 0,9) o mayores (HR = 0,79, 95% CI 0,6 - 1,0), pacientes con un tratamiento anterior (HR = 0,76, 95% CI 0,6 - 1,0) o con más de uno (HR = 0,75, 95% CI 0,6 - 1,0), caucasianos (HR = 0,79, 95% CI 0,6 - 1,0) o asiáticos (HR = 0,61, 95% CI 0,4 - 1,0), pacientes con adenocarcinoma (HR = 0,71, 95% CI 0,6 - 0,9) o carcinoma escamoso (HR = 0,67, 95% CI 0,5 - 0,9), pero no con otras histologías (HR = 1,04, 95% CI 0,7 - 1,5), pacientes con enfermedad en estadio IV diagnosticada (HR = 0,92, 95% CI 0,7 - 1,2) o en estadio < IV (HR = 0,65, 95% CI 0,5 - 0,8). Los pacientes que nunca habían fumado obtuvieron un beneficio mucho mayor con erlotinib (supervivencia HR = 0,42, 95% CI 0,28 - 0,64) en comparación con los fumadores o los ex - fumadores (HR = 0,87, 95% CI 0,71 - 1,05).
La expresión del EGFR se determinó en el 45% de los pacientes, estableciéndose un índice de riesgo de 0,68 (95% CI 0,49 - 0,94) en los pacientes con tumores EGFR - positivos y de 0,93 (95% CI 0,63 - 1,36) en aquellos con tumores EGFR - negativos (definidos mediante ICH empleando el kit EGFR pharmDx y definiendo EGFR - negativo como tinción de menos del 10% de las células tumorales). En el 55% restante, en el que se desconocía la expresión del EGFR, el índice de riesgo fue de 0,77 (95% CI 0,61-0,98).
La mediana de PFS fue de 9,7 semanas en el grupo tratado con erlotinib (95% CI, 8,4 a 12,4 semanas) siendo de 8,0 semanas en el grupo placebo (95% CI, 7,9 a 8,1 semanas).
El índice de respuesta objetiva medido por RECIST fue del 8,9% en el grupo con erlotinib (95% CI, 6,4 a 12,0). Los primeros 330 pacientes que fueron evaluados centralmente (índice de respuesta: 6,2%) y 401 pacientes fueron evaluados por el investigador (índice de respuesta: 11,2%).
La mediana de duración de la respuesta fue de 34,3 semanas, con un rango entre 9,7 y 57,6+ semanas.
La proporción de pacientes que presentaron respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable en el grupo tratado con erlotinib y placebo fue del 44,0% y 27,5% (p = 0,004), respectivamente. También se observó un beneficio en la supervivencia en pacientes tratados con erlotinib que no alcanzaron una respuesta objetiva tumoral (por RECIST). La evidencia de esta afirmación radica en que el índice de riesgo por muerte fue de 0,82 (95% CI, 0,68 a 0,99) en pacientes cuya mejor respuesta fue enfermedad estable o progresiva.
En el tratamiento con erlotinib se obtuvieron beneficios en los síntomas ya que se prolongó de forma significativa el tiempo hasta el deterioro de los síntomas en forma de tos, disnea y dolor versus placebo.

Carcinoma de páncreas - Erlotinib administrado simultáneamente con gemcitabina
La eficacia y la seguridad de erlotinib en combinación con gemcitabina, como tratamiento de primera línea, se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Se aleatorizó a los pacientes para ser tratados con erlotinib o placebo una vez al día de forma continua y gemcitabina IV [1.000 mg/m²/día, Ciclo 1 - Días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; Ciclo 2 y ciclos subsiguientes - Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas (ver el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas)]. Erlotinib o placebo se tomaron diariamente por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta lograr una toxicidad inaceptable. El parámetro principal fue la sobrevida global.
Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, erlotinib 100 mg y gemcitabina o placebo y gemcitabina, excepto por una ligera mayor proporción de mujeres en el brazo de erlotinib/gemcitabina en comparación con el brazo tratado con placebo/gemcitabina:

Situación a nivel basal	Erlotinib	Placebo
Mujeres	51%	44%
ECOG performance status (PS) = 0 a nivel basal	31%	32%
ECOG performance status (PS) = 1 a nivel basal	51%	51%
ECOG performance status (PS) = 2 a nivel basal	17%	17%
Enfermedad metastásica a nivel basal	77%	76%

La sobrevida se evaluó en la población por intención de tratar ("Intendtotreat population") en base al seguimiento de los datos de supervivencia. Los resultados se muestran en la tabla siguiente (los datos de los grupos de pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada se derivan del análisis exploratorio de los subgrupos):

Resultado	Erlotinib (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	CI del Δ	HR	CI del HR	Valor de P
Población Global							
Mediana de supervivencia global	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Media de supervivencia global	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Población con enfermedad metastásica							
Mediana de supervivencia global	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Media de supervivencia global	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Población con enfermedad localmente avanzada							
Mediana de supervivencia global	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Media de supervivencia global	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			

En un análisis de los datos del estudio realizado a posteriori se observó que los pacientes con situación clínica favorable a nivel basal (baja intensidad de dolor, buena calidad de vida y buen PS) pueden obtener más beneficio del tratamiento con erlotinib. El beneficio se relaciona principalmente con la existencia de una puntuación baja de intensidad de dolor. En un análisis post-hoc, los pacientes en la rama de erlotinib que desarrollaron erupción cutánea tuvieron una más larga sobrevida comparados con los pacientes que no lo hicieron (sobrevida global mediana 7,2 meses vs 5 meses, HR = 0,61). Noventa por ciento de los pacientes que recibieron erlotinib presentaron erupción cutánea dentro de los primeros 44 días. El tiempo mediano hasta la aparición de la erupción fue de 10 días.

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

Cáncer de pulmón No Microcítico
Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con erlotinib en primera línea o de utilizar erlotinib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico.

La dosis diaria recomendada de erlotinib es de 150 mg 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 (ver Características farmacológicas - Propiedades; Estudios Clínicos; y el prospecto de envase de 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 (ver ***Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacodinamicas***).

Cuando sea necesaria una reducción en la dosis de erlotinib, la misma debe reducirse de a 50 mg (ver ***Advertencias y Precauciones***). Erlotinib está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg.
El uso concomitante de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis. (ver ***interacciones con otros medicamentos***)

Fumadores
Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al erlotinib en un 50-60% La dosis máxima tolerada de erlotinib en pacientes fumadores activos con CPNM fue 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 (ver ***interacciones con otros medicamentos y Propiedades farmacocinéticas***) Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

Insuficiencia hepática
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 moderada (valor Child-Pugh 7-9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre erlotinib a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de erlotinib. La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda usar erlotinib en pacientes con disfunción hepática grave (ver ***Propiedades Farmacocinéticas***).

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

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

Contraindicaciones
Hipersensibilidad conocida a erlotinib o a cualquiera de los excipientes del producto.

Advertencias
Enfermedad pulmonar intersticial
Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a 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 el estudio 1 en CPNM, la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial (0,8%) fue la misma tanto en el grupo al que se le administró placebo como en el tratado con erlotinib. En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados de CPNM (excluyendo los ensayos fase I y los ensayos fase II de un solo brazo, debido a la falta de grupos control), la incidencia de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,9% con erlotinib comparada con el 0,4% en los pacientes de los brazos control. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial fue del 2,5% en el grupo de erlotinib y gemcitabina versus el 0,4% en el grupo tratado con placebo y gemcitabina.
Los diagnósticos de pacientes que se sospecha padecen de enfermedad tipo pulmonar intersticial incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquiolitis obliterativa, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas aparecieron en un intervalo que fue desde unos pocos días hasta varios meses luego de comenzar el tratamiento con erlotinib.
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.
Se observó una mayor incidencia de enfermedad intersticial pulmonar entre los pacientes de ensayos realizados en Japón (aproximadamente el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).
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. Los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a enfermedad intersticial pulmonar. Si se diagnostica una enfermedad intersticial pulmonar, debe discontinuarse el tratamiento con erlotinib e iniciarse uno apropiado (ver ***Posología y formas de administración***).

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e Insuficiencia renal
Se ha observado diarrea (incluyendo casos muy raros con resultado de muerte) en aproximadamente el 50% de los pacientes en tratamiento con erlotinib. La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. En los ensayos clínicos, las dosis fueron reducidas en fracciones de 50 mg. No se han investigado reducciones de dosis en fracciones de 25 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con erlotinib debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación (ver ***Reacciones adversas)***.

En raros casos, se ha observado hipopotasemia y fallo renal (incluidos fallecimientos). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación grave debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con erlotinib deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada).
Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y soluciones con electrolitos para los pacientes con riesgo de deshidratación (ver ***Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis***).

Hepatotoxicidad
Se informaron casos raros de fallas hepáticas (incluyendo eventos fatales) durante el uso de erlotinib. 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 recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. En el caso de empeoramiento grave en la función hepática, debe considerarse la interrupción (ver ***Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos; Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis***). No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con disfución hepática grave.

Perforación gastrointestinal
Se ha observado con poca frecuencia que los pacientes tratados con erlotinib tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal (incluyendo víctimas fatales). 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 (ver ***Reacciones adversas y Experiencia en Ensayos clínicos***). Discontinúe permanentemente el tratamiento con erlotinib en pacientes que suf