

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva**Tarceva®**

Erlotinib

1. DESCRIPCIÓN**1.1 Grupo farmacoterapéutico**

Agente antineoplásico.

1.2 Forma farmacéutica

Tarceva en comprimidos recubiertos de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

Comprimidos recubiertos de color blanco o amarillento, redondos, biconvexos. El color de la impresión varía según la dosis de los comprimidos.

1.3 Vía de administración

Oral (p.o.).

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

No procede.

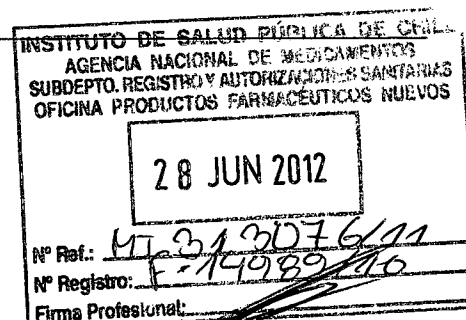
1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: clorhidrato de erlotinib.

Cada comprimido recubierto de cada dosis contiene clorhidrato de erlotinib en una cantidad equivalente a 25 mg, 100 mg o 150 mg de erlotinib.

Lista de excipientes**Núcleo de los comprimidos**

Lactosa, monohidrato	Ph. Eur./USP/JP
Celulosa microcristalina	Ph. Eur./USP/JP
Glicolato de sodio y almidón	Ph. Eur./USP/JPE
Laurilsulfato de sodio	Ph. Eur./USP/JP
Estearato de magnesio	Ph. Eur./USP/JP



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

Recubrimiento de los comprimidos

Hidroxipropilcelulosa	Ph. Eur./USP/JP
Dióxido de titanio	Ph. Eur./USP/JP
Polietilenglicol	Ph. Eur./NF/JP
Hipromelosa	Ph. Eur./USP/JP

2. DATOS CLÍNICOS**2.1 Indicaciones terapéuticas**

Carcinoma pulmonar no microcítico:

Tarceva está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Tarceva está indicado como tratamiento de mantenimiento del CPNM localmente avanzado o metastásico que no haya progresado con la quimioterapia de primera línea.

Tarceva está indicado asimismo para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta ~~régimen~~ de quimioterapia anterior.

Carcinoma pancreático:

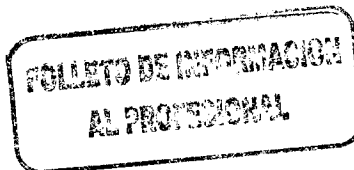
Tarceva en combinación ~~asociación~~ con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pancreático localmente avanzado, irresecable o metastásico.

2.2 Posología y forma de administración**Dosis habitual**

Carcinoma pulmonar no microcítico:

En los pacientes con CPNM avanzado o metastásico sin tratamiento quimioterápico previo debe realizarse la prueba de mutaciones EGFR antes de empezar el tratamiento con Tarceva.

La dosis diaria recomendada de Tarceva es de 150 mg, administrada al menos una hora antes o dos horas después de una comida.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

Carcinoma pancreático:

La dosis diaria recomendada de Tarceva es de 100 mg, administrada al menos una hora antes o dos horas después de una comida, en combinación con gemcitabina (véase el resumen de características del producto de la ~~prospecto de la~~ gemcitabina para la indicación carcinoma pancreático).

2.2.1 Pautas posológicas especiales

El uso concomitante de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda reducirla en fracciones de 50 mg (v. 2.4 Advertencias y precauciones y 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Insuficiencia hepática: El erlotinib se elimina por metabolización hepática y excreción biliar. Aunque la exposición al erlotinib era similar en los pacientes con disfunción hepática moderada ~~una alteración moderada de la función hepática~~ (índice de Child-Pugh 7-9) y los pacientes con ~~que presentaban~~ una función hepática adecuada, la administración de Tarceva a pacientes con insuficiencia hepática requiere precaución especial ~~se debe tener precaución especial cuando se administre Tarceva a paciente con insuficiencia hepática~~. Si se producen reacciones adversas graves, se debe considerar una reducción de la dosis o suspender la administración de Tarceva. La seguridad y la eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales [*Hepatitis, insuficiencia hepática*] y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Tarceva en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en pediatría-Niños: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Tarceva en pacientes menores de 18 años.

Fumadores: Está ~~Se ha~~ demostrado que el tabaquismo reduce la exposición al erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de Tarceva por pacientes con CPNM que eran fumadores vigentes de cigarrillos ha sido de 300 mg. No se conocen la eficacia ni ~~y~~ la seguridad a largo plazo de una dosis superior a las dosis iniciales recomendadas en los pacientes que siguen fumando cigarrillos (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva**2.3 Contraindicaciones**

Tarceva está contraindicado en caso de hipersensibilidad grave al erlotinib o a cualquier otro de sus componentes.

2.4 Advertencias y precauciones**2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Enfermedad pulmonar intersticial: Casos similares a la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se han descrito con poca frecuencia en pacientes tratados con Tarceva contra CPNM, carcinoma pancreático u otros tumores sólidos avanzados. En el estudio fundamental BR.21 en pacientes con CPNM, la incidencia de episodios similares a la EPI graves fue del 0,8% tanto en el grupo de placebo como en el de Tarceva. En el estudio sobre el carcinoma pancreático en combinación con gemcitabina, la incidencia de episodios similares a la EPI fue del 2,5% en el grupo de Tarceva + gemcitabina frente al 0,4% en el grupo de placebo + gemcitabina. La incidencia global entre los pacientes tratados con Tarceva en todos los estudios (incluidos los realizados sin grupo de control y los estudios con quimioterapia concomitante) ha sido de aproximadamente el 0,6%. Algunos ejemplos de diagnósticos notificados en pacientes con sospecha de episodios similares a la EPI son: neumonitis, neumonitis por irradiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infiltración pulmonar y alveolitis. El comienzo de estos episodios similares a la EPI osciló entre algunos días y varios meses desde el inicio del tratamiento con Tarceva. En la mayoría de los casos se dieron factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico, como quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimatosa pulmonar preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En pacientes con un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la administración de Tarceva hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con Tarceva e iniciar el tratamiento apropiado necesario (v. 2.6 Reacciones adversas).

Diarrea, deshidratación, desequilibrio electrolítico e insuficiencia renal: Se ha producido diarrea en pacientes tratados con Tarceva. La diarrea moderada o grave debe tratarse con loperamida. En ciertos casos puede ser necesario reducir la dosis. En caso de diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con Tarceva debe interrumpirse y deben tomarse las medidas apropiadas contra la deshidratación (v. 2.6. Reacciones adversas). En raras escasas ocasiones se han notificado hipopotasemia e insuficiencia renal (mortal ~~fatal~~ en algún caso). La insuficiencia renal era secundaria a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

deshidratación grave por diarrea, vómitos y/o anorexia en algunos informes, mientras que en otros la quimioterapia concomitante actuaba de factor confusor. En casos más graves o persistentes de diarrea, o conducentes a la deshidratación, particularmente en presencia de factores de riesgo agravantes (medicación concomitante, síntomas de enfermedad u otras condiciones predisponentes, la edad avanzada inclusive), se suspenderá la administración de Tarceva y se tomarán las medidas apropiadas para la rehidratación intensa de los pacientes por vía intravenosa. Además, deberán vigilarse la función renal y los electrolitos séricos, incluido el potasio, en los pacientes con riesgo de deshidratación.

Hepatitis, insuficiencia hepática: En raras ~~eseas~~ ocasiones se ha notificado ~~deserito~~ insuficiencia hepática (mortal ~~fatal~~ en algún caso) durante el tratamiento con Tarceva. Factores confusores eran una hepatopatía preexistente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos. Por tanto, se considerará la realización periódica de pruebas funcionales hepáticas en tales pacientes. La administración de Tarceva debe suspenderse si los cambios en la función hepática son graves (v. 2.6 Reacciones adversas).

Perforación gastrointestinal: Los pacientes en tratamiento con Tarceva corren un mayor riesgo de perforación gastrointestinal, pero es poco frecuente ~~obsevada con poca frecuencia~~ (aunque en algún caso ha sido mortal). Los pacientes que reciben a la vez antiangiogénicos, corticosteroides, AINE y/o quimioterapia con taxanos, o que presentan ~~en~~ antecedentes de úlcera péptica o diverticulosis, corren un riesgo más alto. El tratamiento con Tarceva debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal (v. 2.6 Reacciones adversas).

Trastornos de la piel ampollosos ~~ampollares~~ y exfoliativos: Se han descrito trastornos cutáneos ampollosos ~~ampollares~~, vesiculares ~~vesiculoses~~ y exfoliativos, incluidos muy ~~eseas~~ raros casos evocadores ~~indicativos~~ del síndrome de Stevens-Johnson/Lyell (necrólisis epidérmica ~~epidermolisis aguda~~ tóxica), algunos de ellos mortales ~~letales~~ (v. 2.6 Reacciones adversas). El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse en caso de trastornos ampollosos ~~ampollares~~, vesiculares ~~vesiculoses~~ o exfoliativos graves.

Trastornos oculares: En muy ~~eseas~~ raras ocasiones se ha descrito perforación o ulceración de la córnea durante el tratamiento con Tarceva. Otros trastornos oculares observados durante el tratamiento con Tarceva han sido crecimiento de las pestañas, queratoconjuntivitis seca y queratitis, los cuales son también factores de riesgo de perforación/ulceración corneal. El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse en caso de trastornos oculares agudos o que empeoren, por ejemplo dolor ocular (v. 2.6 Reacciones adversas).

Interacciones: Tarceva tiene el potencial para inducir interacciones farmacológicas clínicamente importantes (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. El erlotinib no se ha asociado ~~Ahora bien, no se ha asociado el erlotinib~~ con alteraciones de la capacidad mental.

2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En el ser humano, el erlotinib se metaboliza en el hígado por citocromos hepáticos, principalmente CYP3A4 y en menor medida CYP1A2 y la isoforma pulmonar CYP1A1. Potencialmente son posibles interacciones con medicamentos metabolizados por estas enzimas o que sean inhibidores o inductores de las mismas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo del erlotinib y elevan su concentración plasmática. La inhibición del CYP3A4 por el ketoconazol (200 mg p.o., dos veces al día durante 5 días) condujo a un aumento de la exposición al erlotinib (mediana del 86% del ABC [área bajo la curva de concentraciones plasmáticas] y 69% de la $C_{m\acute{a}x}$) en comparación con el uso de erlotinib solo. Cuando Tarceva se coadministró con ciprofloxacina, un inhibidor tanto del CYP3A4 como del CYP1A2, la exposición al erlotinib (ABC) y su concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) aumentaron en un 39% y un 17%, respectivamente. Por tanto, debe procederse con especial precaución cuando se administre Tarceva con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la combinación CYP3A4/CYP1A2. En tales casos, debe reducirse la dosis de Tarceva si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 incrementan el metabolismo del erlotinib y reducen significativamente su concentración plasmática. La inducción por la rifampicina (600 mg/día p.o. durante 7 días) del metabolismo dependiente del CYP3A4 produjo un descenso del 69% de la mediana de ABC del erlotinib tras una dosis de Tarceva de 150 mg en comparación con Tarceva solo.

La administración anterior o simultánea de rifampicina con una dosis única de 450 mg de Tarceva se tradujo en una exposición al erlotinib (ABC) del 57,5% (valor medio) de la alcanzada con una dosis única de Tarceva de 150 mg sin administración de rifampicina. Siempre que sea posible, se considerarán tratamientos alternativos que no ejerzan una potente actividad inductora del CYP3A4. En los pacientes que necesiten tratamiento concomitante con Tarceva y un inductor potente del CYP3A4, como la rifampicina, se considerará un aumento de la dosis a 300 mg con una estrecha vigilancia de la seguridad (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales), y, si se tolera bien durante más de 2 semanas, se considerará un nuevo aumento a 450 mg con una estrecha vigilancia de la seguridad. Dosis más altas no se han estudiado en este contexto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

La administración anterior o simultánea de Tarceva no altera el aclaramiento del midazolam y la eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4. Por consiguiente, ~~son improbables las~~ interacciones significativas con el aclaramiento de otros sustratos del CYP3A4 son improbables. La biodisponibilidad oral del midazolam pareció disminuir hasta un 24%, lo cual, sin embargo, no se atribuyó a los efectos del CYP3A4.

La solubilidad del erlotinib depende del pH; disminuye a medida que aumenta el pH. Los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior pueden alterar la solubilidad del erlotinib y, por consiguiente, su biodisponibilidad. Tras la coadministración de Tarceva con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyeron la exposición (ABC) al erlotinib y su $C_{máx}$ en un 46% y un 61%, respectivamente. El $T_{máx}$ y la semivida de eliminación no experimentaron ningún cambio. Tras la coadministración de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antihistamínico H_2 , disminuyeron la exposición (ABC) al erlotinib y su $C_{máx}$ en un 33% y un 54%, respectivamente. Por consiguiente, siempre que sea posible debe evitarse la coadministración de fármacos que reduzcan la producción ácida gástrica y Tarceva. No es probable que el incremento de la dosis de Tarceva cuando se coadministra con tales compuestos compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando Tarceva se administró en dosis escalonadas 2 horas antes o 10 horas después de la ranitidina (150 mg dos veces al día), la exposición al erlotinib (ABC) y la $C_{máx}$ disminuyeron sólo en un 15% y un 17%, respectivamente. Si es necesario el tratamiento con tales fármacos, debe considerarse la conveniencia de un antihistamínico H_2 como la ranitidina y administrarse escalonadamente. Tarceva ha de tomarse al menos 2 horas antes o 10 horas después del antihistamínico H_2 .

En pacientes tratados con Tarceva se han notificado interacciones con anticoagulantes cumarínicos, la warfarina incluida, que condujeron a un aumento ~~En ensayos clínicos se han observado elevaciones del índice normalizado internacional (INR) y reacciones adversas de tipo~~ a episodios hemorrágicos, en algunos casos mortales, ~~incluida hemorragia gastrointestinal, alguna de las cuales estaba asociadas con la administración concomitante de warfarina.~~ Los pacientes que reciban warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos deben someterse a controles periódicos para detectar cambios del tiempo de protrombina o del INR.

La combinación de Tarceva y una estatina puede incrementar el potencial de miopatía secundaria a estatinas, incluido el desarrollo de rabdomiólisis, observado en raras ocasiones.

A los fumadores se les debe aconsejar que dejen de fumar, pues se ha puesto de manifiesto que fumar cigarrillos –que induce, como se sabe, CYP1A1 y CYP1A2– reduce la exposición al erlotinib en un 50-60% (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

En un estudio de fase Ib no se detectó ningún efecto significativo de la gemcitabina en la farmacocinética del erlotinib, ni viceversa, del erlotinib en la farmacocinética de la gemcitabina.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

No se han realizado con Tarceva estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. En los estudios con animales se observó cierta toxicidad en la reproducción (v. 3.3.3 Trastornos de la fecundidad y 3.3.4 Teratogenicidad). ~~El riesgo potencial para el ser humano no se conoce~~ No se conoce el riesgo potencial para el ser humano. Se aconsejará a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras tomen Tarceva. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo debe proseguirse el tratamiento en las embarazadas si el beneficio esperado para la madre es mayor que el riesgo para el feto.

2.5.2 Lactancia

Madres lactantes: Se desconoce ~~ignora~~ si el erlotinib pasa a la leche materna humana. Dado el daño potencial para el niño, se aconsejará a las madres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Tarceva.

2.5.3 Insuficiencia hepática

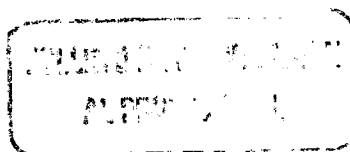
La exposición al erlotinib era similar en los pacientes con disfunción hepática moderada ~~una alteración moderada de la función hepática~~ (índice de Child-Pugh 7-9) y los ~~que presentaban~~ pacientes con una función hepática adecuada, incluidos aquellos con cáncer primario de hígado o metástasis hepáticas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). La seguridad y la eficacia del erlotinib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

La evaluación de la seguridad de Tarceva se basa en los datos de más de 1.200 pacientes tratados con al menos una dosis de 150 mg de Tarceva en monoterapia y los de más de 300 pacientes que recibieron dosis de 100 mg o 150 mg de Tarceva en combinación con gemcitabina.

En las tablas siguientes se resume la incidencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Tarceva en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Se



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

enumeran las RA notificadas en al menos el 10% (grupo de Tarceva) de los pacientes y con una frecuencia superior ($\geq 3\%$) en los tratados con Tarceva que en el grupo de comparación.

Tarceva en monoterapia

Las RA de la tabla 1 se basan en los datos de un estudio de doble ciego aleatorizado (BR.21) en 731 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta ~~un régimen~~ de quimioterapia anterior. Se aleatorizó a los pacientes en la relación 2:1 para recibir 150 mg de Tarceva o placebo. El medicamento en estudio se administró p.o., una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Las RA más frecuentes consistieron en erupción cutánea ~~exantema~~ y diarrea (de cualquier grado, 75% y 54%, respectivamente); la mayoría fueron de grado 1 o 2 y controlables sin intervención. Erupción ~~exantema~~ y diarrea de grado 3 o 4 se presentaron en el 9% y el 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con Tarceva y condujeron al abandono del tratamiento en el 1% de ellos en cada uno de estos efectos secundarios. La reducción posológica fue necesaria en el 6% y el 1% de los pacientes con erupción y diarrea, respectivamente. En el estudio BR.21, la mediana de tiempo hasta la aparición de erupción ~~exantema~~ fue de 8 días, y de diarrea, de 12 días.

Tabla 1: Reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en el grupo de Tarceva que en el de placebo y en $\geq 10\%$ de los pacientes del grupo de Tarceva en el estudio BR.21

	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Cualquier grado			Cualquier grado		
Grado de la escala NCI-CTC	Todos los grados	3	4	Todos los grados	3	4
Término preferido en el MedDRA	%	%	%	%	%	%
Número total de pacientes con alguna RA	99	40	22	96	36	22
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	24	4	0	15	2	0

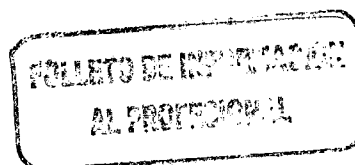
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
 Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
 Tarceva

<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea	54	6	<1	18	<1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción Exantema	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Piel seca	12	0	0	4	0	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>						
Fatiga	52	14	4	45	16	4

* Las infecciones graves, con o sin neutropenia, fueron neumonía, sepsis y celulitis.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

En otro estudio de fase III de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (BO18192) ~~realizado en~~ 889 pacientes con CPNM avanzado, recidivante o metastásico tras quimioterapia estándar de primera línea ~~basada en~~ con derivados del platino, no se detectó ningún nuevo signo de toxicidad ~~ninguna nueva señal de posible riesgo~~.

Las RA más frecuentes observadas con Tarceva en el estudio BO18192 consistieron en erupción y diarrea (de cualquier grado, 49% y 20%, respectivamente); la mayoría fueron de grado 1 o 2 y controlables sin intervención. Erupción ~~Exantema~~ y diarrea de grado 3 se produjeron en el 6% y el 2% de los pacientes, respectivamente. No hubo ningún caso de erupción ~~exantema~~ o diarrea de grado 4. La erupción ~~exantema~~ y la diarrea dieron lugar a la retirada de Tarceva en el 1% y <1% de los pacientes, respectivamente. La modificación de la dosis (interrupción o reducción) fue necesaria en el 8,3% y el 3% de los pacientes con erupción ~~exantema~~ y diarrea, respectivamente.

En un estudio de fase III (ML 20650) abierto y aleatorizado en 154 pacientes se evaluó la seguridad de Tarceva como tratamiento de primera línea en 75 pacientes que presentaban CPNM con mutaciones activadoras de EGFR, sin que se observaran nuevos signos de toxicidad en estos pacientes.

Las RA más frecuentes observadas con Tarceva en el estudio ML 20650 consistieron en erupción y diarrea (de cualquier grado, 80% y 57%, respectivamente); la mayoría fueron de grado 1 o 2 y controlables sin intervención. Erupción y diarrea de grado 3 se produjeron en el 9% y el 4% de los pacientes, respectivamente. No hubo ningún caso de erupción o diarrea de grado 4. La erupción y la diarrea dieron lugar a la retirada de Tarceva en el 1% de los pacientes. La modificación de la dosis (interrupción o reducción) fue necesaria en el 11% y el 7% de los pacientes con erupción y diarrea, respectivamente.

Tarceva en combinación con quimioterapia

Las RA enumeradas en la tabla siguiente se basan en los datos del grupo de erlotinib de un estudio clínico controlado (PA.3) en el que 259 pacientes con carcinoma pancreático recibieron Tarceva (100 mg) + gemcitabina, y 256, placebo + gemcitabina.

Las RA más frecuentes en el estudio PA.3 en el grupo de Tarceva (100 mg) + gemcitabina fueron fatiga, erupción ~~exantema~~ y diarrea. En el grupo de Tarceva + gemcitabina se notificaron erupción ~~exantema~~ y diarrea de grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes. La mediana de duración hasta el comienzo de la erupción ~~el exantema~~ y la diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. A causa de la erupción ~~el exantema~~ y la diarrea se redujo la dosis en el 2% de los pacientes y se suspendió la administración en hasta el 1% de los pacientes tratados con Tarceva + gemcitabina.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

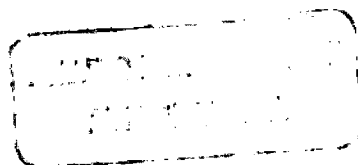
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

En la cohorte (23 pacientes) del grupo de Tarceva (150 mg) + gemcitabina hubo una tasa mayor de ciertas reacciones adversas específicas de clase, incluida la erupción ~~el~~ exantema, que requirieron con mayor frecuencia una reducción de la dosis o la retirada de la medicación.

Tabla 2: RA que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en el grupo de Tarceva + gemcitabina que en el de placebo + gemcitabina en el estudio PA.3

Grado de la escala NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Cualquier grado Todos los grados	3	4	Cualquier grado Todos los grados	3	4
Término preferido en el MedDRA	%	%	%	%	%	%
Número total de pacientes con alguna RA	99	48	22	97	48	16
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>						
Peso disminuido	39	2	0	29	<1	0
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						
Depresión	19	2	0	14	<1	0
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Tos	16	0	0	11	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea	48	5	<1	36	2	0
Estomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción Exantema	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>						
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

* Las infecciones graves, con o sin neutropenia, fueron neumonía, sepsis y celulitis.

Más información sobre las RA de especial interés

Las RA señaladas a continuación se observaron en pacientes tratados con Tarceva (150 mg) en monoterapia o Tarceva (100 mg o 150 mg) en combinación con gemcitabina.

Términos utilizados para clasificar las reacciones adversas por su frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ~~esease~~ ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) y muy rara ~~esease~~ ($< 1/10.000$), incluidas notificaciones aisladas.

Las **tablas 1 y 2** recogen las RA muy frecuentes; las correspondientes a otras categorías de frecuencia se resumen a continuación.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

Trastornos gastrointestinales:

La perforación gastrointestinal ha sido poco frecuente (<1% de los pacientes) en el tratamiento con Tarceva, pero mortal en algunos casos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

~~En los estudios clínicos se han notificado con frecuencia~~ Casos de hemorragia gastrointestinal (algunos mortales) se han notificado con frecuencia, a veces ~~algunos~~ asociados con la administración ~~simultánea~~ concomitante de warfarina (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) y o de ~~algunos con la de~~ AINE.

Trastornos hepatobiliares:

Valores anómalos en las pruebas funcionales hepáticas (elevación de ALAT, ASAT y bilirrubina) se han descrito con frecuencia en los estudios clínicos de Tarceva. En el estudio PA.3 fueron muy frecuentes. En la mayoría de los casos fueron leves o moderados, transitorios o estaban asociados con metástasis hepáticas. ~~Los casos notificados de~~ En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia hepática (mortal ~~fatal~~ en algún caso) durante el tratamiento con Tarceva ~~han sido escasos~~. Factores confusores han sido ~~eran~~ una hepatopatía preexistente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos oculares:

En muy raras ~~escasas~~ ocasiones se ha descrito perforación o ulceración de la córnea en pacientes tratados con Tarceva (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Queratitis y conjuntivitis se han descrito con frecuencia durante el tratamiento con Tarceva.

También se ha descrito crecimiento anómalo de las pestañas (pestañas incarnadas, hipercrecimiento y espesamiento de las pestañas) (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Las notificaciones de episodios similares a la EPI graves (incluido el fallecimiento) en los pacientes tratados con Tarceva contra el CPNM u otros tumores sólidos avanzados han sido poco frecuentes (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Casos de epistaxis se han descrito frecuentemente en los estudios tanto de CPNM como de carcinoma pancreático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

~~Exantema~~ Erupción cutánea se ha notificado con mucha frecuencia en los pacientes tratados con Tarceva. ~~y~~ En general, ~~manifestado~~ se manifiesta en forma de erupción eritematosa o papulopustulosa ~~papulopustular~~ leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

zonas del cuerpo expuestas al sol. ~~En~~ Para los pacientes expuestos al sol puede ser recomendable utilizar vestidos protectores y/o un filtro solar (por ejemplo, uno con minerales). Fisuras de la piel, la mayor parte de las veces no graves, se han descrito con frecuencia; en la mayoría de los casos estaban asociadas con erupción y piel seca. Otras reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación han sido poco frecuentes (<1% de los pacientes).

Se han descrito trastornos cutáneos ampollosos ~~ampollosos~~, vesiculosos y exfoliativos, incluidos muy raros ~~eseases~~ casos evocadores ~~indicativos~~ del síndrome de Stevens-Johnson/Lyell (necrólisis epidérmica ~~epidermiolisis aguda tóxica~~), algunos de ellos mortales ~~letales~~ (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En los estudios clínicos se han descrito ~~notificado~~ alteraciones del pelo y las uñas, en su mayoría no graves; por ejemplo, paroniquia se ha notificado con frecuencia, mientras que han sido poco frecuentes las descripciones de cambios en las cejas o las pestañas y de uñas quebradizas u onicólisis.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

En la farmacovigilancia tras la comercialización han sido poco frecuentes las notificaciones de alteraciones del pelo o las uñas y en su mayoría no graves; por ejemplo, hirsutismo, cambios en las cejas o las pestañas, paroniquia y uñas quebradizas u onicólisis.

2.7 Sobredosis

Se han tolerado dosis orales únicas de Tarceva de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y de hasta 1.600 mg una vez por semana en pacientes con cáncer. Dosis repetidas de 200 mg dos veces al día en sujetos sanos se toleraron mal tras sólo unos días de administración. De acuerdo con los datos de estos estudios, dosis superiores a la recomendada pueden dar lugar a acontecimientos adversos graves como diarrea, erupción cutánea ~~exantema~~ y, posiblemente, elevación de las transaminasas hepáticas. En caso de sospecha de sobredosis, debe retirarse Tarceva e instaurarse un tratamiento sintomatológico.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

El erlotinib es un potente inhibidor de la fosforilación intracelular del receptor HER1/EGFR. El receptor HER1/EGFR se expresa en la superficie celular de células normales y células



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

cancerosas. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosforilación del EGFR se traduce en estasis y/o muerte celular.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Carcinoma pulmonar no microcítico (Tarceva en monoterapia):

Tratamiento de primera línea de pacientes con mutaciones activadoras de EGFR:

La eficacia de Tarceva como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM y mutaciones activadoras de EGFR ha quedado demostrada en un estudio de fase III abierto y aleatorizado (ML20650, EURTAC). Este estudio se realizó en pacientes de raza blanca con CPNM metastásico o localmente avanzado (estadios IIIB y IV) que no habían recibido previamente quimioterapia o algún tratamiento antineoplásico sistémico contra su enfermedad avanzada y que presentaban mutaciones en el dominio tirosinasa del gen EGFR (deleción del exón 19 o mutación del exón 21). Se aleatorizó a los pacientes en la relación 1:1 para recibir 150 mg de Tarceva o biquimioterapia basada en el platino.

La variable principal de valoración, la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador, se determinó mediante un análisis intermedio preestablecido (n = 153, *hazard ratio* [HR]: 0,42; IC del 95 %: 0,27-0,64; p <0,0001 en el grupo de Tarceva [n = 77] en relación con el grupo de quimioterapia [n = 76]). Se observó una reducción del 58% del riesgo de progresión de la enfermedad o de fallecimiento. La mediana de SSP fue de 9,4 meses en el grupo de Tarceva y de 5,2 meses en de quimioterapia; y la tasa de respuesta objetiva, del 54,5 % y el 10,5%, respectivamente. Los resultados de la SSP fueron confirmados por un comité independiente que evaluó los estudios tomográficos: la mediana de SSP fue de 10,4 meses en el grupo de Tarceva frente a 5,4 meses en el de quimioterapia (HR: 0,47; IC del 95 %: 0,27-0,78; p = 0,003). Los datos de la supervivencia global no estaban maduros en el momento del análisis intermedio (HR: 0,80; IC del 95%: 0,47-1,37, p = 0,4170).

Otros datos publicados:

En un análisis prospectivo de pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores presentaban mutaciones activadoras en el dominio TK de EGFR, la mediana de SSP en los 113 pacientes tratados con Tarceva en primera línea fue de 14 meses (IC del 95%: 9,7-18,3 meses), y la mediana de supervivencia global, de 28,0 meses (IC del 95%: 22,7-33 meses).

Un análisis agrupado de los datos publicados de pacientes con CPNM reveló que en los pacientes que presentaban tumores con mutaciones activadoras de EGFR y habían recibido Tarceva como tratamiento predominante de primera línea (n = 70, 12,5 meses, IC del 95%: 10,6-16,0) era más larga la mediana de SSP que en los que habían recibido quimioterapia (n = 359, 6,0 meses, IC del 95%: 5,4-6,7).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

Terapia de mantenimiento de primera línea:

La eficacia y la seguridad de Tarceva como terapia de mantenimiento de primera línea en el CPNM quedó demostrada en un estudio clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo (BO18192). Este estudio se realizó en 889 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que no había progresado durante 4 ciclos de biquimioterapia ~~doble~~ basada en el platino. Se aleatorizó a los pacientes en la relación 1:1 para recibir 150 mg de Tarceva o placebo por vía oral, una vez al día. La variable principal de valoración del estudio era la ~~supervivencia sin progresión~~ (SSP) en todos los pacientes y en los pacientes con tumor positivo a la prueba de expresión de EGFR por IHC (inmunohistoquímica). Las características basales demográficas y patológicas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento.

La **tabla 3** recoge los resultados del análisis principal de la SSP en la población con intención de tratar (ITT). El análisis principal de la SSP en todos los pacientes reveló una *hazard ratio* (HR, ~~razón de tasas instantáneas~~) para la SSP en el grupo de Tarceva de 0,71 en relación con el grupo de placebo. La SSP media fue de 22,4 semanas en el grupo de Tarceva y de 16,0 semanas en el de placebo.

Tabla 3: Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO18192 (población ITT)

	Tarceva, 150 mg (n = 438)	Placebo (n = 451)	Valor de p
Hazard ratio (IC del 95%)	0,71 (0,62-0,82)		p <0,0001
Mediana de SSP	12,3 semanas	11,1 semanas	
SSP media (intervalo)	22,4 semanas (0,1-84,3 semanas)	16,0 semanas (0,1-88,1 semanas)	
Tasa de SSP a los 6 meses	25%	15%	



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

Tasa de control de la enfermedad (RC, CP, ES >12 semanas)	40,8%	27,4%	p <0,0001
---------------------------------------------------------------------	-------	-------	-----------

El análisis principal de la SSP en los pacientes con tumor positivo a la prueba de expresión de EGFR por IHC fue similar, con una *hazard ratio* de 0,69 (IC del 95%: 0,58-0,82) (p <0,0001). La SSP media fue de 22,8 semanas en el grupo de Tarceva (intervalo: 0,1-78,9 semanas) y de 16,2 semanas en el de placebo (intervalo: 0,1-88,1 semanas). El porcentaje de pacientes sin progresión a 6 meses fue del 27% y el 16%, respectivamente.

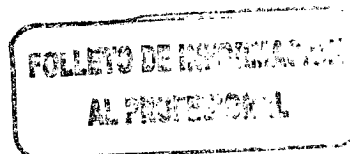
La eficacia, basada en la estratificación y los factores clínicos, fue homogénea en todos los subgrupos. Beneficio terapéutico se observó en todos los subgrupos de biomarcadores, independientemente de la expresión de EGFR determinada por IHC y por FISH, la mutación de EGFR o el estado mutacional de K-ras. Aunque la activación de mutaciones de EGFR identifica a los pacientes con el beneficio más grande (HR: 0,10, p <0,0001 ~~0,09~~), estas mutaciones no son ~~ningún~~ requisito para ~~de~~ un efecto, puesto que también se ha observado beneficio en pacientes con EGFR de tipo natural (*wild*) (HR: 0,78, p = 0,0185 ~~0,81~~). La calidad de vida no apuntaba a ningún efecto pernicioso del erlotinib en comparación con placebo.

El beneficio en la SSP se tradujo en un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente importante en la supervivencia global (variable secundaria de valoración, HR: 0,81; v. tabla 4).-

Tabla 4 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO18192, supervivencia global (población ITT)

	Tarceva, 150 mg (n = 438)	Placebo (n = 451)	Valor de p
Hazard ratio (IC del 95%)	0,81 (0,70-0,95)		p = 0,0088
Mediana de supervivencia global	12,0 meses	11,0 meses	

Tratamiento de segunda/tercera línea:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

La eficacia y la seguridad de Tarceva como tratamiento de segunda/tercera línea del CPNM quedó demostrada en un estudio clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo (BR.21). Este estudio se realizó en 17 países y en él participaron 731 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos ~~un régimen quimioterápico~~ una pauta de quimioterapia. Se aleatorizó a los pacientes en la relación 2:1 para recibir 150 mg de Tarceva o placebo por vía oral, una vez al día. Las variables de valoración del estudio eran: supervivencia global, tiempo hasta el deterioro de síntomas relacionados con el cáncer pulmonar (tos, disnea, dolor), tasa de respuesta, duración de la respuesta, SSP y seguridad. La variable principal de valoración era la supervivencia.

Dada la aleatorización 2:1, 488 pacientes se asignaron al grupo de Tarceva y 243 al de placebo. No se seleccionó a los pacientes por el estado de HER1/EGFR, el sexo, la raza, los antecedentes de tabaquismo ni la clasificación histológica.

Las características demográficas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Aproximadamente dos tercios de los pacientes eran de sexo masculino y aproximadamente un tercio presentaban un estado general basal según la escala ECOG de 2, y el 9%, de 3. El 93% y el 92% de todos los pacientes de los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente, habían recibido anteriormente menos ~~un régimen quimioterápico~~ una pauta de quimioterapia con platino, y el 36% y el 37%, respectivamente, habían recibido anteriormente tratamiento con taxanos. El 50% de los pacientes habían recibido anteriormente sólo menos ~~un régimen quimioterápico~~ una pauta de quimioterapia.

Se evaluó la supervivencia en la población con intención de tratar. La mediana de supervivencia global mejoró en un 42,5% y fue de 6,7 meses en el grupo de Tarceva (IC del 95%: 5,5-7,8 meses), frente a 4,7 meses en el grupo de placebo (IC del 95%: 4,1-6,3 meses). El análisis principal de la supervivencia se ajustó por los factores de estratificación según los datos en el momento de la aleatorización (estado general según la escala ECOG, mejor respuesta antes del tratamiento, número de regímenes anteriores y exposición previa al platino) y el estado de HER1/EGFR. En el análisis principal, la *hazard ratio* ajustada por fallecimientos en el grupo de Tarceva en comparación con el grupo del placebo fue de 0,73 (IC del 95%: 0,60-0,87) ($p = 0,001$). El porcentaje de pacientes vivos a 12 meses fue del 31,2% y el 21,5%, respectivamente.

La mejora de la supervivencia con Tarceva se observó en la mayoría de los subgrupos. Para evaluar la robustez del resultado de la supervivencia global, en análisis unifactoriales exploratorios se examinó a una serie de subgrupos de pacientes formados por los valores de los factores de estratificación en la aleatorización y en la situación basal, el estado de HER1/EGFR, la exposición previa a taxanos, los antecedentes de tabaquismo, el sexo, la edad, la histología, la pérdida de peso anterior, el tiempo entre el diagnóstico inicial y la aleatorización y la localización geográfica. Casi todas las *hazard ratios* en el grupo de Tarceva



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

en relación con el grupo de placebo eran inferiores a 1,0, lo cual era indicativo de una mejora robusta de la supervivencia con Tarceva en todos los subgrupos. Es de destacar que la mejora de la supervivencia con Tarceva era comparable en los pacientes con un estado general según la escala ECOG de 2-3 (HR: 0,77) o un estado general de 0-1 (HR: 0,73) y los pacientes que habían recibido una pauta de quimioterapia (HR: 0,76) o dos o más pautas (HR: 0,76).

También se observó una mejora de la supervivencia con Tarceva en los pacientes sin una remisión tumoral objetiva (según los criterios RECIST), como evidenciaba una *hazard ratio* de fallecimiento de 0,83 en los pacientes cuya mejor respuesta era enfermedad estable y de 0,85 en los pacientes cuya mejor respuesta era enfermedad progresiva.

La **tabla 5 4** resume los resultados del estudio, incluida la supervivencia, el tiempo hasta el deterioro de síntomas relacionados con el cáncer pulmonar y la supervivencia sin progresión.

Tabla 5 4: Resultados relativos a la eficacia en el estudio BR.21

	Tarceva (n = 488)	Placebo (n = 243)	Valor de p
Mediana de supervivencia IC del 95%	6,7 meses (5,5-7,8)	4,7 meses (4,1-6,3)	
Diferencia entre curvas de supervivencia			0,001
<i>Hazard ratio</i> *, mortalidad (erlotinib:placebo) IC del 95% (índice de riesgo)	0,73 0,60-0,87		
Mediana de tiempo hasta el deterioro en la tos*** IC del 95%	28,1 semanas (16,1-40,0)	15,7 semanas (9,3-24,3)	0,041
Mediana de tiempo hasta el deterioro en la disnea*** IC del 95%	20,4 semanas (16,3-28,3)	12,1 semanas (9,3-20,9)	0,031**
Mediana de tiempo hasta el deterioro en el dolor*** IC del 95%	12,1 semanas (10,1-14,1)	8,1 semanas (7,7-12,3)	0,040**
Mediana de supervivencia sin progresión IC del 95%	9,7 semanas (8,4-12,4)	8,0 semanas (7,9-8,0)	<0,001

*Ajustada por los factores de estratificación y el estado de HER1/EGFR: un valor inferior a 1,00 es favorable a Tarceva (análisis principal)

**Valor de p ajustado por múltiples ensayos.

***De los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC.

El deterioro sintomatológico se determinó mediante los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC. Los valores basales de tos, disnea y dolor eran similares en los dos grupos de tratamiento. Con Tarceva se obtuvo una mejora de los síntomas consistente en un alargamiento significativo del tiempo hasta el deterioro de la tos (HR: 0,75), la disnea (HR: 0,72) y el dolor (HR: 0,77) en comparación con placebo. Esta mejora sintomatológica no

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

se debió a una mayor utilización de radioterapia paliativa o medicación concomitante en el grupo de Tarceva.

La mediana de SSP fue de 9,7 semanas en el grupo de Tarceva (IC del 95%, 8,4-12,4 semanas) frente a 8,0 semanas en el de placebo (IC del 95%, 7,9-8,1 semanas). La HR de la progresión, ajustada por los factores de estratificación y el estado de HER1/EGFR, fue de 0,61 (IC del 95%: 0,51-0,73) ($p < 0,001$). La tasa de SSP a los 6 meses fue del 24,5% y el 9,3% en los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente.

La tasa de respuesta objetiva según los criterios RECIST fue del 8,9% en el grupo de Tarceva (IC del 95%: 6,4-12,0%). La mediana de duración de la respuesta fue de 34,3 semanas: entre 9,7 y 57,6+ semanas. En el grupo de placebo se notificaron dos respuestas (0,9%, IC del 95%: 0,1-3,4). La proporción de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable fue del 44,0% y el 27,5%, respectivamente, en los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente ($p = 0,004$).

Carcinoma pancreático (Tarceva administrado simultáneamente con gemcitabina):

La eficacia y la seguridad de Tarceva en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea se evaluó en un estudio aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 569 pacientes con carcinoma pancreático localmente avanzado, irresecable o metastásico. Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para recibir Tarceva (100 mg o 150 mg) o placebo una vez al día en una pauta continua junto con gemcitabina i.v. (1.000 mg/m², ciclo 1: días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; ciclo 2 y ciclos siguientes: días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas [dosis y pauta aprobadas para el carcinoma pancreático: véase el resumen de características del producto de la gemcitabina]). Tarceva y placebo se tomaron por vía oral, una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las variables de valoración del estudio eran la supervivencia global, la tasa de respuesta y la supervivencia sin progresión. También se examinó la duración de la respuesta. La variable principal de valoración era la supervivencia. Se aleatorizó a un total 285 pacientes para recibir gemcitabina + Tarceva (261 pacientes en el grupo la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la el de 150 mg) y a 284 pacientes para recibir gemcitabina + placebo (260 pacientes en el grupo la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la el de 150 mg). En el grupo la cohorte de 150 mg fueron demasiado pocas las observaciones para extraer conclusiones.

Las características basales tanto demográficas como patológicas eran similares en los 2 grupos de tratamiento, 100 mg de Tarceva + gemcitabina o placebo + gemcitabina, salvo en la proporción ligeramente mayor de mujeres en el grupo de Tarceva (51%) que en el de placebo (44%). La mediana de tiempo entre el diagnóstico inicial y la aleatorización fue de aproximadamente 1,0 meses. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban un estado general basal según la escala ECOG de 1, y el 17%, de 2. La mayoría de los pacientes



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
 Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
 Tarceva

presentaban metástasis al incorporarse al estudio como manifestación inicial del carcinoma pancreático (77% en el grupo de Tarceva y 76% en el de placebo).

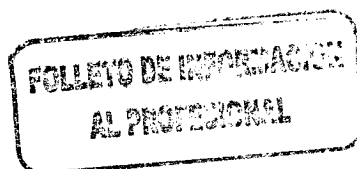
La supervivencia se evaluó en la población con intención de tratar a partir de los datos de supervivencia durante el seguimiento, que comprendían 551 muertes ~~defunciones~~. Se presentan los resultados obtenidos en el grupo con la dosis de 100 mg (504 muertes). La *hazard ratio* ajustada de muerte ~~fallecimiento~~ en el grupo de Tarceva en comparación con el de placebo fue de 0,82 (IC del 95 %: 0,69-0,98) ($p = 0,028$). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 23,8% y el 19,4% en los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 6,4 y 4 6 meses en los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente.

En la **tabla 6** se resumen los resultados del estudio.

Tabla 6: Resultados relativos a la eficacia en el estudio PA.3

	100 mg de Tarceva + gemcitabina (n = 261)	Placebo gemcitabina (n = 260)	Valor de p
Mediana de supervivencia	6,4 meses	6 meses	
<i>Hazard ratio</i> , mortalidad (erlotinib:placebo) (IC del 95%)	0,82 (0,69-0,98)		p = 0,028
% de pacientes vivos a los 12 meses	23,8	19,4	

La mediana de SSP fue de 3,81 meses (16,5 semanas) en el grupo de Tarceva (IC del 95 %: 3,58-4,93 meses) frente a 3,55 meses (15,2 semanas) en el grupo de placebo (IC del 95 %: 3,29-3,75 meses) ($p = 0,006$).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

La mediana de duración de la respuesta fue de 23,9 semanas: entre 3,71 y 56+ semanas. La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) fue del 8,6% y el 7,9% en los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente. La proporción de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable fue del 59% y el 49,4% en los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente ($p = 0,036$).

3.2 Propiedades farmacocinéticas*Exposición:*

Tras una dosis oral de 150 mg de Tarceva, la mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima en equilibrio es de aproximadamente 4,0 horas, y la mediana de concentración plasmática máxima, de 1.995 ng/ml. Antes de la dosis siguiente a las 24 horas, la mediana de concentración plasmática mínima es de 1.238 ng/ml. La mediana de ABC en equilibrio en el intervalo entre dosis es de 41,300 $\mu\text{h/ml}$.

3.2.1 Absorción

El erlotinib se absorbe bien por vía oral. Su fase de absorción es extensa, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 4 horas, por término medio, de la administración oral. La biodisponibilidad estimada en un estudio en voluntarios sanos era del 59%. La exposición tras la administración oral puede aumentar con los alimentos.

Tras su absorción, el erlotinib se liga ~~une~~ en alto grado en la sangre: aproximadamente el 95% se une a componentes sanguíneos, sobre todo proteínas plasmáticas (albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida α_1), con una fracción libre del 5% aproximadamente.

3.2.2 Distribución

El erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l y se distribuye en el tejido tumoral humano. En un estudio en 4 pacientes (3 con CPNM y 1 con cáncer de laringe) tratados con dosis orales diarias de 150 mg de Tarceva, la concentración media de erlotinib en muestras de tumores obtenidas quirúrgicamente el día 9 de tratamiento fue de 1.185 ng/g de tejido tumoral. Este valor correspondía a un promedio global del 63 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio. Los metabolitos activos principales estaban presentes en el tumor en concentraciones medias de 160 ng/g de tejido, lo que corresponde a un promedio global del 113 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio. Los estudios de distribución histórica utilizando la autorradiografía de cuerpo entero tras la administración oral de erlotinib marcado con [^{14}C] en ratones atómicos con xenoinjertos de tumor HN5 han demostrado una distribución rápida y amplia, con concentraciones máximas de fármaco radiomarcado (aproximadamente el 73% de los valores en plasma) al cabo de 1 hora.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva**3.2.3 Metabolismo**

En el ser humano, el erlotinib lo metabolizan citocromos P-450 hepáticos, fundamentalmente CYP3A4 y en menor grado CYP1A2. Es posible que la metabolización extrahepática por el CYP3A4 en el intestino, el CYP1A1 en los pulmones y el CYP1B1 en el tejido tumoral contribuya también al aclaramiento metabólico del erlotinib. Los estudios *in vitro* indican que aproximadamente el 80-95% del metabolismo del erlotinib corresponde al ~~a la enzima~~ CYP3A4. Se han identificado tres vías metabólicas principales: 1) O-desmetilación de una cadena lateral o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación de la porción acetilénica seguida de la hidrólisis del ácido aril-carboxílico, y 3) hidroxilación aromática de la porción fenilacetilénica. Los metabolitos principales del erlotinib que se produjeron por O-desmetilación de alguna cadena lateral tienen una potencia comparable a la del erlotinib en los ensayos preclínicos *in vitro* y en los modelos tumorales *in vivo*. Están presentes en el plasma en concentraciones <10% de la concentración de erlotinib y tienen una farmacocinética similar a la del erlotinib.

3.2.4 Eliminación

Los metabolitos y cantidades traza de erlotinib se excretan predominantemente con las heces (>90%), eliminándose por el riñón sólo una pequeña cantidad de la dosis oral.

Aclaramiento:

Un análisis farmacocinético poblacional en 591 pacientes que recibieron Tarceva en monoterapia reveló un aclaramiento aparente medio de 4,47 l/hora, con una mediana de semivida de 36,2 horas. Por tanto, es previsible que el periodo ~~tiempo~~ hasta la concentración plasmática en equilibrio sea de 7-8 días. No se observaron relaciones significativas entre el aclaramiento aparente previsto y la edad, el peso, el sexo o ~~y~~ la raza de los pacientes.

Los factores del paciente que se correlacionan con la farmacocinética del erlotinib son la bilirrubina total en suero, las concentraciones de alfa-1-glicoproteína ácida α_1 y el tabaquismo vigente. El aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina total y las concentraciones de alfa-1-glicoproteína ácida α_1 se asociaron a una menor tasa de aclaramiento del erlotinib. Los fumadores presentaban una tasa mayor de aclaramiento del erlotinib (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Se realizó un segundo análisis de farmacocinética poblacional en el que se incluyeron los datos del erlotinib correspondientes a 204 pacientes con carcinoma pancreático tratados con erlotinib + gemcitabina. En este análisis se demostró que las covariables que afectaban al aclaramiento del erlotinib en los pacientes del estudio del carcinoma pancreático eran muy similares a las observadas en el análisis farmacocinético previo de la monoterapia. No se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

identificó ningún nuevo efecto de covariables. La coadministración de gemcitabina no tuvo ningún efecto en el aclaramiento plasmático del erlotinib.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han realizado estudios específicos en niños ni en ancianos.

Insuficiencia hepática: El aclaramiento del erlotinib es principalmente renal. La exposición al erlotinib era similar en los pacientes con disfunción hepática moderada ~~una alteración moderada de la función hepática~~ (índice de ~~valor~~ Child-Pugh 7-9) y en los que presentaban una función hepática adecuada, incluidos aquellos con carcinoma primario de hígado o metástasis hepáticas.

Insuficiencia renal: El erlotinib y sus metabolitos no se excretan en grado significativo por los riñones (<9% de una dosis única se excreta con la orina). No se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes con la función renal menoscabada.

Fumadores: Un estudio farmacocinético en sujetos sanos no fumadores y fumadores vigentes de cigarrillos ha revelado que fumar cigarrillos incrementa el aclaramiento del erlotinib y disminuye la exposición al mismo. El $ABC_{0-\infty}$ en los fumadores era aproximadamente 1/3 del de los nunca fumadores o ex fumadores (n = 16 en cada grupo de los nunca fumadores y ex fumadores). Esta exposición reducida en los fumadores vigentes se debe presumiblemente a la inducción de CYP1A1 en los pulmones y de CYP1A2 en el hígado.

En el estudio fundamental de fase III en el CPNM, los fumadores vigentes alcanzaron una concentración plasmática mínima en equilibrio de 0,65 µg/ml (n = 16), la cual era aproximadamente el doble de baja que la de los ex fumadores o los pacientes que nunca habían fumado (1,28 µg/ml, n = 108). Este efecto se acompañó de un aumento del 24% del aclaramiento plasmático aparente del erlotinib.

En un estudio de fase I de escalonamiento de la dosis en pacientes con CPNM que eran fumadores vigentes, los análisis farmacocinéticos en estado de equilibrio mostraban un aumento proporcional a la dosis de la exposición al erlotinib cuando la dosis de Tarceva se incrementaba de 150 mg a la dosis máxima tolerada de 300 mg. En este estudio, la concentración plasmática mínima en equilibrio con una dosis de 300 mg en los fumadores vigentes fue de 1,22 µg/ml (n = 17) (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva**3.3 Datos preclínicos sobre seguridad****3.3.1 Carcinogenicidad**

En los estudios preclínicos no se han observado indicios de potencial carcinógeno. El erlotinib no fue ni genotóxico ni clastógeno en los estudios de toxicidad genética. Los resultados de ~~Se han iniciado~~ estudios de carcinogenicidad de dos años del erlotinib ~~a largo plazo~~ en ratas y ratones con una exposición superior a la terapéutica para el ser humano fueron negativos. ~~ahora bien, lesiones preneoplásicas proliferativas no se observaron en los estudios de toxicidad crónica de hasta 6 meses~~

3.3.2 Mutagenicidad

Los resultados del erlotinib en las pruebas estándar de genotoxicidad fueron negativos.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se observaron alteraciones de la fecundidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra con dosis próximas a la máxima tolerada.

3.3.4 Teratogenicidad

Los datos de las pruebas de toxicología en la reproducción en ratas y conejos indican que, tras la exposición al erlotinib en dosis próximas a la dosis máxima tolerada y dosis que eran tóxicas para la madre, se produjo embriotoxicidad, pero no hubo signos de alteración de la fertilidad, de teratogénesis ni de anomalías del desarrollo físico o conductual prenatal o posnatal. La toxicidad materna en ratas y conejos en estos estudios se produjo con exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas en el ser humano con dosis de 150 mg de erlotinib.

3.3.5 Otros efectos

Los efectos de la administración a largo plazo observados al menos en una especie animal o un estudio incluyeron los efectos sobre la córnea (atrofia, ulceración), la piel (degeneración e inflamación folicular, enrojecimiento y alopecia), los ovarios (atrofia), el hígado (necrosis hepática), los riñones (necrosis papilar renal y dilatación tubular) y el tubo digestivo (retraso en el vaciamiento gástrico y diarrea). El recuento de glóbulos rojos, el hematócrito y la hemoglobina disminuyeron, y el recuento de reticulocitos aumentó. El recuento de glóbulos blancos, sobre todo de neutrófilos, creció. Se produjo un aumento relacionado con el tratamiento de la alanina-aminotransferasa (ALAT), la aspartato-aminotransferasa (ASAT) y la bilirrubina.

Los estudios *in vitro* del erlotinib revelaron una inhibición de los canales hERG con concentraciones al menos 20 veces mayores que la concentración de fármaco libre en el ser



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**May 2011
Ro 50-8231Product Information SAMCA/English
Tarceva

humano con dosis terapéuticas. Los estudios en perros no evidenciaron una prolongación del segmento QT. En una revisión sistemática centralizada de los datos electrocardiográficos de 152 individuos de siete estudios en voluntarios sanos no se hallaron signos de prolongación del segmento QT, como tampoco se han encontrado en los estudios clínicos signos de arritmias, asociados a la prolongación del segmento QT.

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 Conservación****Estabilidad**

Tarceva no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con VEN en el envase.

Los comprimidos permanecen estables en el envase durante 3 años.

Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados*

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

~~No se requieren condiciones especiales~~

4.3 Presentación

Comprimidos de 25 mg	30 X
Comprimidos de 100 mg	30 X
Comprimidos de 150 mg	30 X

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de mayo de 2011

Ref.: MT313076 /11

Reg.ISP N°: F-14989/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

May 2011
Ro 50-8231

Product Information SAMCA/English
Tarceva

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea (Suiza)
por Kremers Urban Pharmaceuticals Inc, Seymour, Indiana (EE.UU.)

