Postep®
Erlotinib

Comprimidos recubiertos
Vía de administración: VO

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:

	Postep® 25 mg	Postep® 100 mg	Postep® 150 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	**25 mg**	**100 mg**	**150 mg**
Lactosa monohidrato CD	51,42 mg	205,68 mg	308,52 mg
Almidón glicolato de sodio	8,0 mg	32,0 mg	48,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,0 mg	4,0 mg	6,0 mg
Laurilsulfato de sodio	1,0 mg	4,0 mg	6,0 mg
Celulosa microcristalina PH 200	8,0 mg	32,0 mg	48,0 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg	5,0 mg	7,5 mg
Polivinilalcohol*	0,8 mg	3,2 mg	4,8 mg
Dióxido de titanio*	0,5 mg	2,0 mg	3,0 mg
PEG / Macrogol*	0,4 mg	1,6 mg	2,4 mg
Talco*	0,3 mg	1,2 mg	1,8 mg

* Componente del Opadry II blanco

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Inhibidor de las tirosina quinasas.
Código ATC: L01XE03

INDICACIONES
· **Cáncer de pulmón de células no pequeñas**
Postep® está indicado para el tratamiento en primera línea y mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). La monoterapia con **Postep®** está indicada para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de aprimera línea a base de platino.
La monoterapia con **Postep®** está indicada para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia.
Resultados de ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, multicéntricos, controlados, llevados a cabo en primera línea en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastático no demostraron beneficios clínicos con la administración concurrente de erlotinib y quimioterapia a base de platino (carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino); por lo tanto, no se recomienda su uso en estos casos.
No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores con expresión negativa para el EGFR por diagnóstico inmuno histoquímico (IHQ).
· **Cáncer de páncreas**
Postep® en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de supervivencia.
Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba **Postep®**.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES
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. Este se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina quinasa del EGRF resulta en una acción citostática o en muerte celular.
Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización antiapoptóticas y proliferativas. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones activadoras 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.
Farmacocinética
Exposición
Luego de la administración de 150 mg de erlotinib, en estado estable, la media de tiempo para alcanzar las C_{max} es de aproximadamente 4 horas, con concentraciones plasmáticas máximas medianas alcanzadas de 1,995 ng/ml. Con anterioridad a la próxima dosis a las 24 horas, las concentraciones plasmáticas mínimas medianas son 1,238 ng/ml. La media del ABC lograda durante el intervalo de dosis en estado estable es de 41,300 mcg.hr/ml.
Absorción
Luego de la administración oral, la C_{max} de erlotinib se obtiene aproximadamente a las cuatro horas. En un ensayo con voluntarios sanos, se pudo estimar que la biodisponibilidad absoluta es del 59%.
Distribución
Aproximadamente el 59% de erlotinib se absorbe después de su administración por vía oral, asimismo, se observó un aumento sustancial de la biodisponibilidad cuando se administra en forma conjunta con la ingesta de alimentos, llegando casi hasta el 100%.
Erlotinib tiene un volumen medio aparente de distribución de 232 litros y se distribuye dentro del tejido tumoral en seres humanos. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1 (AAG).
Metabolismo
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 extra hepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.
Se han identificado tres vías 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 e
3. hidroxilación aromática del grupo fenil–acetileno.
Los principales metabolitos son el OSI-420 y el OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, éstos 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 en 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 por vía renal (aproximadamente el 9%). Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. El aclaramiento medio aparente es de 4,47 litros/hora con una vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo en alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7 - 8 días aproximadamente.
Farmacocinética en poblaciones especiales
Sobre la base de los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y edad, sexo y raza. Los factores de los pacientes que se correlacionan con la farmacocinética de erlotinib fueron la bilirrubina total sérica, AAG y tabaquismo en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de la bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una disminución del aclaramiento de erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores tuvieron un índice aumentado de aclaramiento de creatinina. Teniendo en cuenta los resultados de estudios farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejan de fumar mientras estén en tratamiento con erlotinib, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse disminuidas.
Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide aumento la exposición aproximadamente en un 11%. Se llevó a cabo un segundo análisis farmacocinético poblacional incorporando los datos de erlotinib obtenidos de 204 pacientes con cáncer de páncreas que fueron tratados con erlotinib y gemcitabina. Este análisis demostró que las covariables que afectan al aclaramiento de erlotinib en los pacientes del estudio pancreático eran muy similares a las observadas en el análisis farmacocinético previo en monoterapia. No se han identificado nuevos efectos de covariables. La coadministración de gemcitabina no tuvo efecto en el aclaramiento de erlotinib.
Pacientes pediátricos
No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de erlotinib en esta población.
Pacientes de edad avanzada
No se han realizado estudios específicos en pacientes ancianos.
Pacientes con insuficiencia renal
Erlotinib y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal, ya que, menos del 9% de una dosis única es eliminada por orina. En análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó una relación específica entre el aclaramiento de erlotinib y el de creatinina, pero no hay datos disponibles en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min.
Pacientes con insuficiencia hepática
Erlotinib se elimina principalmente por el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7 - 9) la media geométrica del ABC0-t y la C_{max} de erlotinib fue de 27.000 ng.h/ml y 805 ng/ml, respectivamente, en comparación con 29.300 ng.h/ml y 1.090 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 en forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se considero que esta diferencia no era clínicamente relevante. No existen datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de erlotinib. En análisis farmacocinéticos poblacionales, el aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de aclaramiento de erlotinib más lento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
• Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
Previo al inicio de la terapia con **Postep®** deberá realizarse el análisis para las mutaciones activadoras del EGFR en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico sin tratamiento previo.
La dosis diaria recomendada de **Postep®** es de 150 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable. No existen evidencias de que el tratamiento produzca beneficios terapéuticos una vez detectada la progresión de enfermedad.
• Pacientes con cáncer de páncreas
La dosis diaria recomendada de **Postep®** es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, en combinación con gemcitabina, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable. En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4 - 8 semanas de tratamiento deberá evaluarse la prosecución de la terapia con **Postep®**.
Modificación de la dosis
Cuando sea necesaria una disminución de la dosis de **Postep®**, la misma debe disminuirse en fracciones de 50 mg.
El uso concurrente de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis.

POBLACIONES ESPECIALES
Pacientes pediátricos
No se estableció la seguridad y eficacia de erlotinib en las indicaciones aprobadas en pacientes menores de 18 años. No está recomendado su uso en esta población.
Pacientes con insuficiencia renal
La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina >1,5 veces el límite superior normal). Según datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el uso de **Postep®** en pacientes con insuficiencia renal grave.
Pacientes con insuficiencia hepática
Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh 7 - 9) en

comparación con la de aquellos con buena función hepática, se deberá tener precaución cuando de administre **Postep®** a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o interrumpir la administración de **Postep®**. La seguridad y eficacia de erlotinib no fue estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (ASAT y ALAT >5 VSN), razón por la cual no se aconseja usar **Postep®** en pacientes con esta patología.

Pacientes fumadores

Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a erlotinib en un 50 - 60%. La dosis máxima tolerada de erlotinib en fumadores activos con CPCNP fue de 300 mg. La dosis de 300 mg no demostró eficacia en el tratamiento de segunda línea después del fracaso de la quimioterapia en comparación con la dosis de 150 mg en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Por lo tanto, se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar, ya que en éstos las concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen con respecto a las que presentan los no fumadores.

CONTRAINDICACIONES

Postep® esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a erlotinib o a cualquiera de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Cuando se evalúa el estado mutacional del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología validada y sólida para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Pacientes fumadores

Se deberá recomendar a los fumadores dejar de hacerlo, ya que en éstos las concentraciones plasmáticas de erlotinib disminuyen en comparación con los no fumadores. Es probable que el grado de disminución sea clínicamente significativo.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se reportaron con el uso de erlotinib casos (infrecuentes) de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), en algunos pacientes con desenlace fatal, con diagnóstico de CPNCP, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado. En los estudios aleatorios de agente único para CPNCP la incidencia de casos de EPI en pacientes tratados con erlotinib como en los que recibieron placebo fue del 0,8%.

En el estudio sobre cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de EPI fue del 2,5% en el grupo que recibió tratamiento con erlotinib más gemcitabina contra el 0,4% del grupo que recibió tratamiento con placebo más gemcitabina.

La incidencia total de los casos de EPI en todos los estudios realizados en aproximadamente 32.000 pacientes tratados con erlotinib fue de alrededor del 0,6% (incluyendo estudios no controlados y estudios con quimioterapia simultánea), contra el 0,2% en los que recibieron placebo.

Los diagnósticos de pacientes que se sospecha padecen la enfermedad tipo EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquitis obliterativa, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto, alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días después de iniciar el tratamiento con erlotinib hasta varios meses desde el inicio de este. 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 observo una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de origen japonés (aproximadamente en el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).

En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como: disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con **Postep®** hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados en forma concurrente con erlotinib y gemcitabina deberían ser monitoreados cuidadosamente debido a la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender **Postep®** e iniciar el tratamiento apropiado.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal

Se ha observado diarrea (incluyendo casos muy raros de muerte) en aproximadamente el 50% de los pacientes en tratamiento con erlotinib. La diarrea moderada o grave debe ser tratada, por ejemplo, con loperamida.

En algunos casos, puede ser necesaria una disminución de la dosis. En los ensayos clínicos, las dosis fueron disminuidas 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 con deshidratación, el tratamiento con **Postep®** debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación.

En casos raros, se ha observado hipocalemia e insuficiencia renal (incluso muertes). 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 IV a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades, u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Además, en aquellos con riesgo de deshidratación, se deberá monitorear la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, insuficiencia hepática

Se informaron casos de falla hepática (incluyendo eventos fatales) durante el uso de erlotinib, particularmente en pacientes con problemas hepáticos al comienzo del tratamiento o medicación hepatotóxica concomitante. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. El tratamiento con **Postep®** debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se recomienda el uso de **Postep®** en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal

Se observó con poca frecuencia que los pacientes en tratamiento con erlotinib tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal (incluyendo algunos casos de muerte). Los pacientes que reciben agentes antiangiogénicos concomitantes, corticosteroides, anti inflamatorios no esteroides (AINEs) y/o quimioterapia basada en taxanos o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo. El tratamiento con **Postep®** debe suspenderse permanentemente en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

Se informaron afecciones de la piel, como ser alteraciones vesiculares, formación de ampollas y exfoliación de la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron fatales. Si el paciente presenta condiciones severas de piel bullosa, ampollada o exfoliativa, debe suspenderse o interrumpirse el tratamiento con **Postep®**. A los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se les debe hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con los lineamientos locales.

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, la terapia con **Postep®** debe ser interrumpida o suspendida. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento. **Postep®** debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea.

Interacciones con otros medicamentos

Los inductores potentes del citocromo CYP3A4 pueden reducir la eficacia de erlotinib, mientras que los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden producir un aumento de la toxicidad. Debe evitarse el tratamiento concomitante con estos tipos de agentes.

Otras formas de interacción

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto gastrointestinal superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H_2 y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de erlotinib cuando se co administre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de erlotinib con antagonista H2 y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración simultánea de estas combinaciones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con erlotinib, deberían tomarse por lo menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de **Postep®**.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa en su composición. Los pacientes con problemas de intolerancia o mala absorción a la glucosa o galactosa deben consultar antes de tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay asociación entre erlotinib y la alteración de la habilidad mental.

EMBARAZO

Existen datos limitados sobre el uso de erlotinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad o parto anormal. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en el embarazo, ya que los estudios llevados a cabo en ratas y conejos han mostrado un incremento de la mortalidad embrio/fetal. El riesgo potencial en seres humanos se desconoce.

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con **Postep®**. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de la última dosis de **Postep®**. Solo se continuará la terapia en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche materna. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia mientras sean tratadas con **Postep®**, debido al daño potencial que se pueda causar al lactante.

Fertilidad

Los estudios en animales no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad. Sin embargo, no se puede excluir un efecto en la fertilidad, ya que los estudios en animales han mostrado efectos sobre los parámetros reproductivos. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

INTERACCIONES

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Erlotinib y otros sustratos del CYP

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

Cuando erlotinib se coadministró con ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a erlotinib (ABC) aumentó significativamente en un 39%, aunque no produjo ningún cambio estadísticamente significativo en C_{max}. Del mismo modo, la exposición al metabolito activo aumento alrededor de un 60% y un 48% para el ABC y C_{max}, respectivamente. No se ha determinado la relevancia clínica de esta observación. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacina o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con erlotinib, su dosis puede reducirse.

El tratamiento previo o la coadministración de erlotinib no altero el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece que disminuyó la biodisponibilidad oral de midazolam hasta un 24%. En otro ensayo clínico, al ser administrado concomitantemente erlotinib, no afectó la farmacocinética de paclitaxel, sustrato del CYP3A4/2C8. Por lo tanto, las interacciones significativas con el aclaramiento de otros sustratos del CYP3A4 son improbables.

La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que sólo se eliminan por esta vía. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ejemplo, enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución.
En seres humanos, erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromo hepáticos, principalmente por CYP3A4, y en menor medida por CYP1A2. También, contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolicen por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de las mismas.
Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de erlotinib y aumentan la concentración plasmática de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib con ketoconazol (200 mg vía oral dos veces por día durante 5 días), un potente inhibidor del CYP3A4, condujo a un aumento de la exposición a erlotinib (86% del ABC y 69% de la C_{max}). Debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ejemplo, antifúngicos azoles (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá disminuir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.
Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib y rifampicina (600 mg vía oral una vez por día durante 7 días), un inductor potente del CYP3A4, produjo una disminución de un 69% de la mediana del ABC de erlotinib. La coadministración de rifampicina con una sola dosis de erlotinib de 450 mg llevó a una exposición media de erlotinib (ABC) del 57,5% de la resultante después de una sola dosis de erlotinib de 150 mg sin rifampicina. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de erlotinib con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de erlotinib con inductores potentes del CYP3A4, tales como rifampicina, siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente (incluyendo función renal y hepática y los electrolitos séricos) y si esta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento de 450 mg con un seguimiento exhaustivo de seguridad. También puede darse una exposición disminuida con otros inductores, como por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o hipérico (*Hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos, evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

Erlotinib y estatinas

La combinación de erlotinib y una estatina puede incrementar el riesgo de miopatía inducida por estatina, incluyendo rabdomiólisis, la cual fue observada raramente.

Erlotinib y fumadores

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una disminución significativa en el ABCinf, C_{max} y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8; 1,5 y 9 veces, respectivamente, después de la administración de erlotinib a fumadores en comparación con no fumadores. Por lo tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible antes de iniciar el tratamiento con **Postep®**, dado que, de lo contrario, la concentración plasmática de erlotinib será más reducida. No se ha evaluado el efecto clínico de la disminución de dicha exposición, pero es probable que sea clínicamente significativo.

Erlotinib e inhibidores de la glicoproteína P

Erlotinib es sustrato de la glicoproteína P (transportador de sustancias activas). La administración concomitante de inhibidores de la glicoproteína P, como por ejemplo, ciclosporina y verapamilo, puede producir una alteración en la distribución y/o eliminación de erlotinib. No se han establecido las consecuencias de esta interacción, como por ejemplo, para la toxicidad a nivel del sistema nervioso central. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones.

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto, su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el ABC y la C_{max} de erlotinib en un 46% y 61%, respectivamente. No hubo cambio alguno de T_{max} o de la vida media. La administración concomitante de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H_2, disminuye la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas (C_{max}) un 33% y 54%, respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de erlotinib compense esta pérdida de exposición cuando se coadministre con tales agentes.
Sin embargo, cuando erlotinib se administró en forma escalonada, 2 horas antes o 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces por día, la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas, disminuyeron sólo un 15% y 17%, respectivamente. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción, pero esta puede verse afectada produciendo una disminución de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con **Postep®**, deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de **Postep®**. Si se estima imprescindible el uso de ranitidina, esta debe administrarse en forma escalonada, es decir, se debe tomar **Postep®** por lo menos dos horas antes o 10 horas después de la dosis de ranitidina.

Erlotinib y Gemcitabina

En un estudio, no se observaron efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de erlotinib, ni tampoco de erlotinib en la farmacocinética de gemcitabina.

Erlotinib y carboplatino/paclitaxel

Erlotinib aumenta las concentraciones de platino. En un ensayo clínico se comprobó que el uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel aumento el ABC_{0-48} total de platino del 10,6%. Aunque es estadísticamente significativa, la magnitud de esta diferencia no se considera que sea clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento de la exposición al carboplatino, como el trastorno renal. No se verificaron efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib.

Erlotinib y capecitabina

Capecitabina puede aumentar la concentración de erlotinib. Al administrar erlotinib en combinación con capecitabina, se produjo un aumento estadísticamente significativo en el ABC de erlotinib y un aumento incierto en la C_{max} en comparación con los valores observados en otro estudio en el cual se administró erlotinib como único agente. No se registraron efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de capecitabina.

Erlotinib e inhibidores del proteasoma

Por su mecanismo de acción, los inhibidores del proteasoma, incluido el bortezomib pueden influir en el efecto de los inhibidores del EGFR, como erlotinib. Esta influencia se apoya en datos clínicos limitados y en estudios preclínicos que muestran la degradación del EGFR mediante el proteasoma.

CARGINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIONES EN LA FERTILIDAD

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

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento diferente y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

En los ensayos clínicos, aleatorios, doble ciego, donde se administro erlotinib en segunda o tercera línea de terapia, las reacciones adversas mas frecuentes fueron: erupción cutánea (75%) y diarrea (54%). La mayoría fueron calificadas grados 1/2 y no necesitaron intervención. Se comunicaron erupción cutánea y diarrea grados 3/4 en un 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. El 1% de los pacientes abandonaron el estudio clínico por estos efectos adversos. Fue necesaria la disminución de la dosis en el 6% de los pacientes con erupción cutánea y el 1% de los pacientes con diarrea. En uno de los estudios clínicos, la mediana de tiempo en manifestarse la erupción cutánea fue de 8 días y la de la diarrea de 12 días.
Generalmente, la aparición de erupción cutánea se manifiesta en forma de una erupción eritematosa y papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol se cubran con ropa adecuada y/o utilicen protección solar (por ejemplo, protectores solares que contengan minerales).
En un ensayo pivotal, las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia (≥3%) en los pacientes tratados con erlotinib que en el grupo placebo y que ocurren en por lo menos el 10% de los del grupo tratado con erlotinib, están resumidos en la siguiente tabla, en función de los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE).
Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos adversos por frecuencia: muy frecuente pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas); frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas); poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas); raro (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas); muy raro (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) incluyendo casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

REACCIONES ADVERSAS MUY FRECUENTES

Clasificación por órganos y sistemas	Erlotinib (N=485)			Placebo (N=242)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Total de pacientes con cualquier reacción adversa	99	40	22	96	36	22
Infecciones e infestaciones						
Infección[a]	24	4	0	15	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Trastornos oculares						
Querato conjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Trastornos gastro intestinales						
Diarrea[b]	54	6	<1	18	<1	0
Nauseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	<1
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea[c]	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Sequedad en la piel	12	0	0	4	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	52	14	4	45	16	4

[a] Infecciones graves con o sin neutropenia, incluidas neumonía, sepsis y celulitis.
[b] Puede producir deshidratación, hipopotasemia e insuficiencia renal.
[c] Erupción cutánea, incluida dermatitis acneiforme.

En otros dos ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados, controlados contra placebo, llevado a cabo en un total de 1.532 pacientes con CPCNP avanzado, recurrente o metastásico, después de quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino, no se identificaron nuevas señales de seguridad.
Las reacciones adversas muy frecuentes más observadas en pacientes tratados con erlotinib, en otros estudios clínicos, fueron erupción cutánea y diarrea (como se puede observar en la siguiente tabla). No se observaron erupción cutánea o diarrea de grado 4. El abandono de la terapia por diarrea y erup-

ción cutánea fue muy baja (1% en el caso de diarrea y <1% en el caso de erupción cutánea). Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o disminuciones) por erupciones cutáneas en un 5,6% y un 8,3% y en el caso de diarrea entre el 2,8% y 3%.

REACCIONES ADVERSAS SEGÚN MEDDRA	Erlotinib (N=433)	Placebo (N=445)	Erlotinib (N=322)	Placebo (N=319)
Erupción cutánea				
Todos los grados	49,2	5,8	39,4	10
Grado 3	6	0	5	1,6
Diarrea				
Todos los grados	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

En un estudio fase III, abierto, al azar, llevado a cabo en 154 pacientes, la seguridad de erlotinib en primera línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR fue evaluada en 75 pacientes, en los cuales no se registraron nuevas señales de seguridad.
En el mismo estudio, las reacciones adversas mas frecuentes fueron erupción cutánea y diarrea (80% y 57%, respectivamente, de cualquier grado). La mayoría fueron grados 1/2 y se manejaron sin necesidad de intervención. Se observaron erupción cutánea y diarrea de grado 3 en un 9% y 4% de los pacientes, respectivamente, pero en ningún caso de grado 4. Tanto la erupción cutánea como la diarrea llevaron al abandono del tratamiento con erlotinib en el 1% de los pacientes. Se necesitaron modificaciones de la dosis (interrupciones o disminuciones) por la erupción cutánea y la diarrea en el 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Cáncer de páncreas

Las reacciones adversas mas frecuentes que se observaron en un ensayo pivotal en pacientes con cáncer de páncreas tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina, fueron fatiga, erupción cutánea y diarrea. En el grupo tratado con erlotinib y gemcitabina se registró erupción cutánea grados 3/4 y diarrea en un 5% de los pacientes. La mediana del tiempo de aparición de erupción cutánea y diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente.
Ambas manifestaciones provocaron la disminución de las dosis en un 2% de los pacientes y ocasionaron la interrupción del ensayo en hasta el 1% de los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina.
En otro estudio clínico, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia (>3%) en el grupo de pacientes tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina, se resumen en la siguiente tabla, siguiendo los Criterios de Clasificación por Grados de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE).
Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos adversos por frecuencia: muy frecuente; frecuente; poco frecuente; raro; muy raros, incluyendo casos aislados.
Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

REACCIONES ADVERSAS MUY FRECUENTES OBSERVADAS EN EL ENSAYO CLÍNICO

Clasificación por órganos y sistemas	Erlotinib + Gemcitabina (100 mg/m2) N=259			Placebo + Gemcitabina (100 mg/m2) N=256		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Total de pacientes con cualquier reacción adversa	99	48	22	97	48	16
Infecciones e infestaciones						
Infección[a]	31	3	<1	24	6	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Pérdida de peso	39	2	0	29	<1	0
Trastornos psiquiátricos						
Depresión	19	2	0	14	<1	0
Trastornos del sistema nervioso,						
Neuropatía	13	1	<1	10	<1	0
Cefalea	15	<1	0	10	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	16	0	0	11	0	0
Trastornos gastro intestinales						
Diarrea[b]	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea[c]	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Fiebre	36	3	0	30	4	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

[a] Infecciones graves con o sin neutropenia, incluidas neumonía, sepsis y celulitis.
[b] Puede producir deshidratación, hipopotasemia e insuficiencia renal.
[c] Erupción cutánea, incluida dermatitis acneiforme.

Otras observaciones

La evaluación de seguridad de erlotinib está basada en los datos obtenidos en más de 1.200 pacientes tratados con, por lo menos, una dosis de 150 mg de erlotinib como monoterapia y en más de 300 que recibieron erlotinib 100 mg o 150 mg en combinación con gemcitabina.
Se han verificado reacciones adversas en pacientes tratados con erlotinib como monoterapia y en aquellos tratados con erlotinib en combinación con quimioterapia.

RESUMEN DE REACCIONES ADVERSAS POR GRUPO DE FRECUENCIA

Sistema corporal	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)
Trastornos oculares		Queratitis Conjuntivitis[a]	Cambios en las pestañas[b]		Perforación de la córnea, ulceración de la córnea, uveitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial grave[c]			
Trastornos gastro intestinales	Diarrea[g]	Hemorragia gastro intestinal[e,g]	Perforación gastro intestinal[g]		
Trastornos hepato biliares	Anormalidades en las pruebas de función hepática[a]			Fallo hepático[f]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, piel seca[a], paroniquia, foliculitis, acné/ dermatitis acneiforme, grietas en la piel	Hirsutismo, cambios en cejas, uñas quebradizas y sueltas. reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica[g]
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal[e]	Nefritis,[a] proteinuria[a]		

[a] Datos de un ensayo clínico
[b] Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento y engrosamiento excesivo de las pestañas.
[c] Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento del CPNCP u otros tumores sólidos avanzados.
[d] En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración concomitante de AINEs.
[e] Incluyendo niveles aumentados de ALAT, ASAT y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en algunos ensayos. Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas.
[f] Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica.
[g] Incluye fallecimientos.

EXPERIENCIA POST COMERCIALIZACIÓN

Trastornos de la piel y anexos

Se comunicaron casos poco frecuentes de cambios en cabello y uñas, en su mayoría no graves, como por ejemplo: hirsutismo, modificaciones en pestañas/cejas y uñas quebradizas y despendidas.
Además, se informaron casos de uveitis en la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN

Sujetos sanos han tolerado dosis orales únicas de erlotinib de hasta 1.000 mg y pacientes con cáncer han tolerado dosis semanales de hasta 1.600 mg. Las dosis de 200 mg de erlotinib repetidas dos veces al día en sujetos sanos no se toleraron bien luego de unos pocos días de tratamiento.
Según los datos de dichos estudios, una incidencia inaceptable de reacciones adversas severas, como diarrea, erupción cutánea y elevación de las transaminasas hepáticas, pueden ocurrir con una dosis superior a la recomendada. En caso de sobredosificación, debe suspenderse **Postep®** e iniciarse un tratamiento sintomático.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
0800-444-8694
(011) 4962-6666/2247
Centro Nacional de Intoxicaciones:
Hospital A. Posadas:
0-800-333-0160
(011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Postep® 25 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Postep® 100 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Postep® 150 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58538.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 12447/2017.

Fecha de última revisión: Diciembre 2017
Código: 570PR

Bioprofarma Bagó

Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com