



ERLONIX

Erlotinib 25mg, 100mg y 150mg

Comprimidos recubiertos – Uso Oral

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada comprimido, contiene:

Principio activo: erlotinib (como clorhidrato) 25, 100 o 150 mg

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, laurilsulfato de sodio, talco, estearato de magnesio.

Cubierta del comprimido: hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Agente antineoplásico, inhibidor de tirosina quinasa.

Código ATC: L01X E03

INDICACIONES:

1) Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

ERLONIX está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

ERLONIX en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, con compuestos de platino.

ERLONIX también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, de al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior.

No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa.

2) Cáncer de páncreas:

ERLONIX en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1) se expresa en la superficie de las células tanto normales como atípicas. En algunas células tumorales este receptor cumple un rol clave en la supervivencia y proliferación de éstas en caso de mutación del EGFR.

ERLONIX inhibe reversiblemente la actividad quinasa del EGFR, inhibiendo potentemente la autofosforilación intracelular de los residuos de tirosina asociados con el receptor y por consiguiente inhibe la cadena de señalización subsecuente. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosforilación de tirosina en EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. Debido al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de ERLONIX para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de ERLONIX al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. La afinidad de erlotinib por el receptor EGFR con deleción en el exón 19 o mutación del exón 21 (L858R) es mayor que la que presenta por el receptor en estado normal. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR.

Efectos farmacodinámicos

ERLONIX es un potente inhibidor del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 in vitro.

El tratamiento previo o la co-administración de ERLONIX no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece disminuir la biodisponibilidad oral del midazolam. ERLONIX no afecta a la farmacocinética de paclitaxel, sustrato del CYP3A4/2C8, al ser administrado concomitantemente. Por tanto, las interacciones significativas con el aclaramiento de otros sustratos del CYP3A4 son improbables.

La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que sólo se eliminan por esta vía. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ej. enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución.

En pacientes tratados con ERLONIX se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protrombina o en el INR. La combinación de ERLONIX y una estatina puede aumentar ligeramente el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.

No se conocen efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de gemcitabina. ERLONIX incrementa levemente las concentraciones de platino, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carbolplatino como trastornos renales. No se presentan efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de capecitabina.

Eficacia clínica y seguridad:

La eficacia y seguridad quedaron demostradas en ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes que presentan mutaciones activadoras del EGFR en CPNM en monoterapia como tratamiento de primera línea y como tratamiento de mantenimiento y en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: ERLONIX es bien absorbido por vía oral y tiene una amplia fase de absorción. Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de ERLONIX se obtienen a las 4 horas, aproximadamente. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta de ERLONIX es del 59 % y que la exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos. La solubilidad de erlotinib es pH dependiente y disminuye al aumentar este último.

Distribución: ERLONIX tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l. En sangre tiene una alta proporción de unión a proteínas plasmáticas aproximadamente del 95 %. ERLONIX se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG). Presenta buena distribución dentro del tejido tumoral en humanos. Se determinó los niveles de ERLONIX en muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas realizadas tras 9 días de tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de ERLONIX en tejido tumoral con una media global del 63 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio. Los metabolitos activos principales en el tumor, se encuentran en un promedio global del 113 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio.

Biotransformación: En humanos, ERLONIX 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 ERLONIX el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral. Se le conocen tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de ERLONIX, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a ERLONIX en ensayos no clínicos in vitro y en modelos tumorales in vivo. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10 % de ERLONIX y muestran una farmacocinética similar a la de ERLONIX.

Eliminación: ERLONIX se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90 %) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9 %). Menos del 2 % de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. El aclaramiento aparente medio de ERLONIX administrado como monoterapia es de 4,47 l/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: No se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y etnia del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de ERLONIX fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del aclaramiento de ERLONIX. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores presentan un índice incrementado de aclaramiento de ERLONIX y concentraciones plasmáticas medias dos veces menores que las de no fumadores. En base a estos datos farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con ERLONIX, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide incrementó la exposición alrededor de un 11 %. En pacientes con cáncer pancreático que fueron tratados con ERLONIX y gemcitabina las covariantes que afectan al aclaramiento de ERLONIX en los pacientes del estudio pancreático son muy similares a las observadas para el tratamiento como monoterapia. No se han identificado nuevos efectos covariantes. La co-administración de gemcitabina no tuvo efecto en el aclaramiento plasmático de ERLONIX.

Población pediátrica: no se poseen datos específicos en pacientes pediátricos.
Población anciana: no se poseen datos específicos en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: ERLONIX se aclara principalmente en el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7 - 9) la media geométrica del AUC0-ty la Cmax de ERLONIX fue 27000 ng•h/mL y 805 ng/mL, respectivamente, en comparación con 29300 ng•h/mL y 1090 ng/mL en pacientes con buena función hepática incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas. Aunque la Cmax fue más baja de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se considera que esta diferencia no es clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de ERLONIX.

El aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asocia con un índice de aclaramiento de ERLONIX más lento.
Insuficiencia renal: ERLONIX y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal ya que menos del 9 % de una dosis única es excretada en la orina. No se observó una relación significativa entre el aclaramiento de ERLONIX y el aclaramiento de creatinina, pero no hay datos disponibles en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN:

El tratamiento con ERLONIX debe ser supervisado por un médico o especialista con experiencia en el empleo de terapias anti-cancerosas.

Pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM): Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR (presencia de deleción en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) previo a la iniciación de la terapia con ERLONIX en pacientes con CPNM avanzado o metastásico sin tratamiento previo. La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable.

Pacientes con cáncer de páncreas: La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 100 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (consultar la información técnica de gemcitabina para la indicación de cáncer de páncreas). Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable. Se deberá evaluar la continuidad del tratamiento con ERLONIX en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4 - 8 semanas del tratamiento, ya que puede estar relacionado con una menor efectividad de la terapia antineoplásica.

Modificaciones de dosis
Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se debe realizar en fracciones de 50 mg. ERLONIX está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg. El uso concomitante de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis.

Discontinuar el tratamiento con ERLONIX ante:

- Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Hepatotoxicidad severa que no resuelve o mejora significativamente por 3 semanas.
- Perforación gastrointestinal.
- Trastornos severos de la piel vesiculares, ampulosos y exfoliativos.
- Perforación de cornea o ulceración severa.

Suspender el tratamiento con ERLONIX:

- Mientras se realiza el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Por toxicidad renal severa, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.

- Pacientes sin disfunción hepática pre-existente que presenten más de 3 veces el límite superior de bilirrubina total o más de 5 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Pacientes con disfunción hepática pre-existente o obstrucción biliar que presenten más de 2 veces las el nivel de bilirrubinas o más de 3 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también considerarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Presencia de diarrea severa que no responde al tratamiento medicamentoso.
- Queratitis grado 3-4 o grado dos que dure más de 2 semanas.
- Desórdenes oculares agudos o incrementales tales como dolor ocular, deberá evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.

Reducir ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Si ocurren reacciones severas con el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 tales como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, pomelo o jugo de pomelo, o con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y CYP1A2 como ciprofloxacina. Tratar de evitar el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4.
- Cuando se reinicie la terapia luego de suspender el tratamiento, una vez alcanzado nivel de toxicidad basal o grado 1.

Aumentar ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Uso concomitante con inductores del CYP3A4, como rifampicina, fibabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan (Hypericumperforatum). Incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 450 mg. Evitar el uso concomitante con los anteriores.
- En fumadores incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 300 mg, retomar la dosis recomendada una vez que se abandone el cigarrillo. No se recomienda el consumo de tabaco.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a ERLONIX o a alguno de los excipientes
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Evaluación del estado mutacional del EGFR: Cuando se evalúa el estado mutacional del EGFR (presencia de deleción en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) de un paciente, es importante elegir una metodología validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Fumadores:
Se deberá recomendar a los fumadores dejar de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de ERLONIX se ven reducidas en fumadores en comparación con no fumadores. Es probable que el grado de reducción sea clínicamente significativo.

Enfermedad pulmonar intersticial:
Las reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con casos fatales son poco frecuentes. Las reacciones relacionadas incluyen neumonitis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar. 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 ERLONIX hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con ERLONIX y gemcitabina en combinación deberán ser monitorizados cuidadosamente por la mayor posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con ERLONIX e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal:
La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. De ser necesario se recomienda reducciones de dosis en fracciones de 50 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación. Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.
En raros casos, se puede producir hipokalemia y fallo renal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). En base a los datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada. No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal grave.

Hepatitis, fallo hepático:
ERLONIX se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a ERLONIX fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (valor Child - Pugh 7 - 9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre ERLONIXa pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de ERLONIX. Casos poco frecuentes de fallo hepático pueden producirse con el uso de ERLONIX, factores que podrían contribuir son la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe considerar la realización de un examen de función hepática de forma periódica. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal:
El aumento del riesgo en la aparición de perforación gastrointestinal es poco frecuente. Este riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINES y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con ERLONIX debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:
Pueden producirse alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que pueden tener consecuencias mortales. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave.

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 ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. ERLONIX debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para queratitis y ulceraciones. Son poco frecuentes los casos de ulceración o perforación de la córnea por el consumo de ERLONIX.

Interacciones con otros medicamentos:
Los inductores potentes del citocromo CYP3A4 pueden reducir la eficacia de ERLONIX mientras que los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden producir un aumento de la toxicidad. Debe evitarse el tratamiento concomitante con estos tipos de agentes. ERLONIX se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que modifican el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2 y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de ERLONIX y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de ERLONIX cuando se co-administre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de ERLONIX con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de ERLONIX con

