

<b>GBT</b> Grupo Biotoscana	<b>LKM</b>	Producto: Tirleb (Erlotinib 150 mg) - UY Comprimidos Recubiertos	P-08
Material: Prospecto Medida: 210 x 297 mm	Código de Material: 125254-00 Código Visual: 11N-14V-22V	Soporte: Según Especificación Gramaje: Según Especificación	Colores: Pantone Black C (80%) Pantone 322 C

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		Inicial
P01		Cambio logo
P02	1-7-2021	Modificación AR
P03	29-5-2021	Modificaciones AR - Código color
P04	30-5-2021	Modificaciones AR
P05	01-10-2021	Modificaciones AR
P06	19-8-2022	Modificación
P07	23-8-2022	Modificación AR
P08	20-09-2022	Agregado de código
P09		
P10		

210 mm

LKM

# Tirleb® Erlotinib 150 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta profesional  
Industria Argentina

## FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de TIRLEB 150 contiene:

Erlotinib (como Clorhidrato).....	150,00 mg
Lactosa Monohidrato.....	115,68 mg
Celulosa Microcristalina.....	150,00 mg
Almidón Glicolato Sódico.....	38,40 mg
Lauril Sulfato de Sodio.....	4,80 mg
Estearato de Magnesio.....	7,20 mg
Alcohol Polivinílico*.....	5,76 mg
Dióxido de Titanio*.....	3,60 mg
Polietilenglicol*.....	2,88 mg
Talco*.....	2,16 mg

\*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01EB02

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico inhibidor de la proteinquinasa de tirosina.

## INDICACIONES

### Cáncer de pulmón a células no pequeñas

Erlotinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

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

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

### Cáncer de páncreas

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR.

El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosforilación del EGFR resulta en una acción citostática o en muerte celular. Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización antiapoptótica y proliferativa. La potente efectividad de Erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones positivas del EGFR se atribuye a la estrecha unión de Erlotinib al sitio del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señalización se detiene la proliferación celular, y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se observa regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.

### Farmacocinética

#### Absorción

Aproximadamente el 60% de Erlotinib se absorbe después de su administración por vía oral; asimismo, se ha observado un aumento sustancial de la biodisponibilidad cuando se coadministra con la ingesta de alimentos, llegando casi hasta el 100%. Los máximos niveles plasmáticos se alcanzan 4 horas después de la dosis.

#### Distribución

Erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l y se distribuye dentro del tejido tumoral en humanos. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG).

#### Metabolismo

En humanos, Erlotinib se metaboliza en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.

Se han identificado tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de Erlotinib, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, están presentes en el plasma a niveles < 10% de Erlotinib y muestran una farmacocinética similar a la de Erlotinib.

#### Eliminación

Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90%) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9%). Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. El tiempo en alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7-8 días aproximadamente.

#### Poblaciones especiales

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Erlotinib se elimina principalmente por vía hepática. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de Erlotinib. El aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de aclaramiento de Erlotinib más lento.

**Pacientes con insuficiencia renal:** Erlotinib y sus metabolitos no se excretan significativamente vía renal ya que menos del 9% de una dosis única es excretada en la orina. No se observó una relación significativa entre el aclaramiento de Erlotinib y el aclaramiento de creatinina, pero no hay datos disponibles en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

**Población pediátrica:** No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

**Población anciana:** No se han realizado estudios en pacientes ancianos.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Cáncer de pulmón a células no pequeñas

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

### Cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de Erlotinib es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos, en combinación con Gemcitabina. 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 reevaluarse la prosecución de la terapia con Erlotinib.

### Modificaciones de dosis

En pacientes con inicio agudo de síntomas pulmonares nuevos o progresivos, como disnea, tos o fiebre, se deberá interrumpir el tratamiento con Erlotinib hasta establecer el diagnóstico. Si se diagnosticara una enfermedad intersticial pulmonar, el tratamiento con Erlotinib deberá discontinuarse e iniciarse un tratamiento apropiado.

Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Es probable que se deba reducir o interrumpir transitoriamente la dosis de loperamida a los pacientes con diarrea severa que no responden al tratamiento o se deshidratan. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.

Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se debe reducir en fracciones de 50 mg.

Si se presentara alguna reacción adversa severa, se deberá tomar en consideración la reducción de la dosis de los pacientes tratados en forma simultánea con un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4, entre otros: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, etc.

### Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de Erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). No se recomienda el uso de Erlotinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

### Población pediátrica

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

### Fumadores

Se ha observado que fumar cigarrillos reduce la exposición a Erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada de Erlotinib en pacientes fumadores activos con CPNM fue de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Por lo tanto se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de Erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

Tirleb está disponible únicamente en dosis de 150 mg

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Erlotinib o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS

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

**Enfermedad pulmonar intersticial:** Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con Erlotinib para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados.

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 Erlotinib hasta que se realice una evaluación diagnóstica.

Los pacientes tratados con Erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con Erlotinib e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

**Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal:** En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con Erlotinib debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación.

La terapia con Erlotinib deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada).

Los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

**Hepatitis, fallo hepático:** El tratamiento con Erlotinib debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se recomienda el uso de Erlotinib en pacientes con disfunción hepática grave.

**Perforación gastrointestinal:** El tratamiento con Erlotinib debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal.

**Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:** El tratamiento con Erlotinib debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices 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 ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con Erlotinib debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Erlotinib 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 la queratitis y ulceración. Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea.

**Embarazo:** No hay datos relativos al uso de Erlotinib en mujeres embarazadas.

297 mm

**Mujeres en edad fértil:** Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con Erlotinib. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo se continuará el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera al riesgo para el feto.

**Lactancia:** Se desconoce si Erlotinib se excreta en la leche humana. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna mientras sean tratadas con Erlotinib, por el daño potencial que se pueda causar al niño.

#### PRECAUCIONES

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

#### Interacciones con otros medicamentos

**Erlotinib y otros sustratos del CYP:** Erlotinib es un inhibidor potente del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del 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.

No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacino o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con Erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con Erlotinib, la dosis de Erlotinib puede reducirse.

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.

Erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos 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 metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de Erlotinib y aumentan la concentración plasmática de Erlotinib.

Debe tenerse precaución cuando se combine Erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de Erlotinib, particularmente si se observa toxicidad. 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 la función renal y hepática y los electrolitos séricos), y si ésta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de seguridad. También puede darse una exposición reducida con otros inductores como por ej. 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:** 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.

**Erlotinib y estatinas:** La combinación de Erlotinib y una estatina puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rhabdomiolisis, que fue observada de forma rara.

**Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína:** Erlotinib es sustrato de la P-glicoproteína (transportador de sustancias activas). La administración concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína, como p. ej. ciclosporina y verapamilo, puede producir una alteración en la distribución y/o eliminación de Erlotinib. No se ha establecido las consecuencias de esta interacción para, p. ej., la toxicidad a nivel del SNC. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones.

**Erlotinib y 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 Gastro-Intestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de Erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad. La administración concomitante de Erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H2, disminuye la exposición de Erlotinib (AUC) y las concentraciones máximas [C<sub>máx</sub>] un 33% y 54% respectivamente.

En resumen deberá evitarse la combinación de Erlotinib con inhibidores de la bomba de protones.

Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Erlotinib deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Erlotinib.

Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar Erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

**Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel:** Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. Según estudios publicados no hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de Erlotinib.

**Erlotinib y Capecitabina:** Capecitabina puede incrementar la concentración de Erlotinib. Según estudios publicados no hubo efectos significativos de Erlotinib en la farmacocinética de capecitabina.

**Erlotinib e inhibidores del proteasoma:** Por su mecanismo de acción, los inhibidores del proteasoma, incluyendo el bortezomib pueden influir en el efecto de los inhibidores del EGFR, incluyendo el Erlotinib.

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Erlotinib en mujeres embarazadas.

#### Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Erlotinib. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo se continuará el tratamiento en mujeres

embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera al riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si Erlotinib se excreta en la leche humana. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna mientras sean tratadas con Erlotinib por el daño potencial que se pueda causar al niño.

#### Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Erlotinib en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

#### Pacientes ancianos

La seguridad y eficacia de Erlotinib en pacientes ancianos no ha sido estudiada.

#### Insuficiencia hepática

Erlotinib se metaboliza principalmente en el hígado; por consiguiente, puede aumentar la exposición a Erlotinib en los pacientes con insuficiencia hepática.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con compromiso de la función renal.

#### 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.

#### REACCIONES ADVERSAS

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos indeseables por frecuencia:

Muy frecuente (≥1/10);

Frecuente (≥1/100 a < 1/10);

Poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100);

Raros (≥1/10.000 a < 1/1.000);

Muy raros (< 1/10.000) incluyendo casos aislados.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Sistema Corporal	Muy Frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raros (< 1/10.000)
<b>Trastornos oculares</b>		- Queratitis - Conjuntivitis	- Cambios en las pestañas		- Perforación de la córnea - Ulceración de la córnea - Uveítis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		- Epistaxis - Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI)			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	- Diarrea	Hemorragias gastrointestinales	Perforación gastrointestinal		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	- Anormalidades en el test de función hepática			- Fallo hepático	
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	- Rash	- Alopecia - Piel seca - Paroniquia - Folliculitis - Acne/ Dermatitis acnéiforme - Grietas en la piel	- Hirsutismo - Cambios en las cejas y uñas quebradizas y sueltas - Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	- Síndrome critrodisestesia palmo/plantar	- Síndrome Stevens Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		- Insuficiencia renal	- Nefritis - Proteinuria		

#### SOBREDOSIS

Ante la administración de dosis superiores a la dosis recomendada, podrían darse reacciones adversas graves tales como diarrea, rash y un posible aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas.

**En Uruguay:** En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T., Tel.: 1722.

#### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, en su envase original.

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”**

#### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

FECHA DE MODIFICACIÓN (INTERNA) DEL PROSPECTO: 08/2022