



PERÚ

Ministerio
de SaludDirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas"DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ"
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"Certificado N° SC 4494-1
DAS

R.D. N° 11888 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 21 de OCTUBRE del 2009

VISTO: el INFORME N° 041 - 2009-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA sobre la seguridad de **ERLOTINIB**;

CONSIDERANDO:

Que, en la FDA el 08 de mayo del presente año, la agencia estadounidense de alimentos y drogas (FDA) publicó una alerta mediante la cual comunican a los profesionales de la salud, especialmente oncólogos, dermatólogos y oftalmólogos sobre nueva información de seguridad agregada en las secciones de advertencias y precauciones, sobre Erlotinib (Tarceva®), las cuales son:

- Perforación gastrointestinal (incluidos los incidentes mortales).
- Reacciones adversas en piel, bullas, ampollas y exfoliación incluso casos que sugieran la presencia del síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, en algunos casos mortales.
- Trastornos oculares que incluyen ulceración o perforación corneal durante el uso de Tarceva;

Que, ésta nueva información de la FDA de seguridad proviene de las actividades rutinarias de farmacovigilancia y del estudio clínico y pos comercialización. El tratamiento con Tarceva en Monoterapia está indicado para pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no microcíticas, luego del fracaso de algún régimen de quimioterapia previa.

En combinación con gemcitabine, Tarceva está indicado para el tratamiento de primera línea en los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado, inoperable o metastático;

Que, en la EMEA el 28 de mayo de 2009, la agencia europea de medicamentos aprueba la actualización del resumen del producto en el envase y prospecto en las secciones 4.4 (advertencias especiales y precauciones para su uso) y 4.8 (efectos indeseables) de la SPC, con nueva información de seguridad sobre perforación corneal, perforación GASTROINTESTINAL y graves condiciones en la piel. El prospecto del envase se ha actualizado en consecuencia.

En la información sobre los productos Tarceva se han incluido las siguientes advertencias:

www.digemid.minsa.gob.peCalle Coronel Odriozola N° 103 - 111
San Isidro, Lima 27, Perú
T(511) 422-9200

Certificado N° SC 4494-1
DAS

R.D. N° 11886 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

- Han reportado casos muy raros de perforación corneal o ulceración durante el uso de Tarceva. Otros trastornos oculares que incluyen crecimiento anormal de pestañas, querato-conjuntivitis sicca o queratitis se han observado con el tratamiento de Tarceva que también son factores de riesgo para la perforación/ulceración corneal.
- La terapia de Tarceva debe ser interrumpida o discontinuarse si los pacientes presentan trastornos oculares agudos o empeoramiento como dolor ocular.
- Los pacientes que reciben Tarceva presentan mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal, que fue observado excepcionalmente. Los pacientes que reciben concomitantemente quimioterapia basada en agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINES y/o taxano, o que tienen antecedentes de ulceración péptica o enfermedad diverticular tienen un riesgo mayor. Tarceva se debe suspender definitivamente en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal.
- Se han reportado condiciones en la piel como bullas, ampollas y exfoliación, incluyendo casos muy raros que sugieren la presencia del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos han sido mortales.
- El tratamiento con Tarceva debe ser interrumpido si el paciente desarrolla severas condiciones en piel como bullas, ampollas o exfoliación;

Que, en MHRA el 25 de mayo de 2009, la agencia británica, también emite un comunicado dirigido a los profesionales de la salud, acerca de los mismos riesgos: perforación gastrointestinal; trastornos de la piel bullas y exfoliativa; y trastornos oculares. Asimismo proponen los mismos cambios en la información del prospecto del producto similares a las emitidas en la FDA;

Que, Erlotinib pertenece al grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, código ATC: L01XE03, el cual es un inhibidor de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa en la superficie de células normales y cancerosas. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. El erlotinib bloquea los receptores del factor de crecimiento epidérmico que se encuentran en la superficie de algunas células tumorales. Como resultado de este bloqueo, la célula tumoral deja de recibir los mensajes necesarios para su crecimiento, progresión y propagación (metástasis). Esto ayuda a Tarceva a frenar el crecimiento y la multiplicación de las células cancerosas;

Que, Tarceva es un medicamento contra el cáncer (sólo podrá dispensarse con receta médica), indicado para el tratamiento de pacientes adultos que padecen las siguientes enfermedades:



Certificado N° SC 4494-1
DAS

R.D. N° 11888 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

- Cáncer de pulmón no microcítico. Se utiliza cuando el cáncer es avanzado o metastásico (cuando las células cancerosas se han propagado desde su lugar de origen a otras partes del cuerpo) tras el fracaso de al menos un tratamiento quimioterapéutico anterior. Tarceva no ha mostrado eficacia en pacientes con tumores «EGFR-negativos». «EGFR-negativo» significa que algunos receptores, los del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), no se detectan en la superficie de las células cancerosas o se detectan sólo en pequeñas cantidades.
- Cáncer pancreático metastásico, en combinación con gemcitabina (otro medicamento contra el cáncer);

Que, según el estudio publicado en agosto de 2009 sobre una revisión de Farmacología, metabolismo y efectos secundarios de los inhibidores de Tirosina kinasa (TKI), los autores manifiestan que éstos son eficaces en el tratamiento selectivo de diversos tumores malignos. Imatinib fue el primero en ser introducido en oncología clínica, seguido por gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib y dasatinib. Aunque comparten el mismo mecanismo de acción, inhibición en el sitio de enlace catalizador de la tirosina kinasa, se diferencian unos de otros en el espectro selectivo de kinasas, su farmacocinética, así como los efectos adversos. Con variaciones de drogas a droga, los inhibidores de la tirosin kinasapueden causar toxicidad de piel, que incluye Foliculitis, en más del 50 % de los pacientes. Entre los inhibidores de tirosina kinasa disponibles hasta el momento, los agentes destinadas a EGFR, erlotinib y gefitinib, muestran la más amplia gama de efectos adversos sobre la piel y el cabello, que incluyen foliculitis, paroniquia, crecimiento de vello facial, eritema facial y diversas formas de alopecia frontal. En cambio, no es común durante la administración de sorafenib y sunitinib, estos últimos se han asociado con hemorragias subungueales (fragmento), foliculitis. Además de los efectos secundarios hematológicos de la mayoría de TKIs como la anemia, trombopenia y neutropenia, los efectos adversos de extra-hematológicos más comunes son edema, náuseas, hipotiroidismo, vómitos y diarrea;

Que, los autores manifiestan que el uso de inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en varios tumores ha aumentado considerablemente en los últimos años. Actualmente, están aprobados en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer pancreático, cáncer de colon y cáncer de cabeza y cuello. La toxicidad de piel es un efecto secundario específicos de esta clase que normalmente se manifiesta como una erupción pápulo-pustular en la mayoría de pacientes que reciben inhibidores de EGFR (45-100 %). La toxicidad de la piel está relacionada con la inhibición de EGFR en piel, que es crucial para el desarrollo normal y la fisiología de la epidermis. Aunque rara vez la toxicidad en piel es potencialmente mortal, puede causar molestia física y psicosocial significativa. Sin embargo, la presencia y la gravedad de erupción cutánea se asocian con mayor eficacia clínica en pacientes que reciben inhibidores de EGFR;



Certificado N° SC 4494-1
DAS

R.D. N° 11888 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Que, en un estudio realizado en Grecia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas: los autores revisan la Erupción de piel inducida por Erlotinib patogénesis, importancia clínica y el manejo. Ellos manifiestan que la señalización del receptor (EGFR) de factor de crecimiento epidérmico humano es sobre expresado en muchos tumores malignos sólidos, haciéndolo un destino atractivo para agentes biológicos. Un número de agentes destinados a este receptor están en uso o en desarrollo. Un efecto adverso específico común a esta clase de agentes es una erupción similar a la piel acneiforme. Se sabe poco sobre la etiología de este brote, y no hay recomendaciones claras de manejo basada en evidencia. Los hallazgos sugieren que existe una relación entre el desarrollo de la erupción, la respuesta y supervivencia, lo que hace a la erupción un marcador suplente potencial de actividad;

Que, en un artículo publicado en la revista International Journal of Dermatology, el autor manifiesta que los efectos secundarios de la piel pueden causar una disminución relativamente considerable en relación a calidad de vida y pueden causar disminución del cumplimiento del tratamiento. Aunque se carece de tratamientos basados en evidencias para los efectos secundarios descritos en piel de los inhibidores de EGFR, los autores revisaron varias opciones de terapia. Ellos concluyen que los inhibidores de EGFR, como erlotinib, tiene efectos secundarios de piel, la más descrita es la erupción folicular acneiforme. Durante el tratamiento con erlotinib puede reactivarse el virus de la varicela zoster. Es importante reconocer los efectos secundarios posibles de la piel de estos nuevos medicamentos, así como un tratamiento adecuado de ellos que contribuiría a un mayor cumplimiento del mismo;

Que, la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;

SE RESUELVE:

Artículo 1º.- Disponer que el Titular de los Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes con **ERLOTINIB** debe incluir en el inserto en el ítem siguiente:





PERÚ

Ministerio
de SaludDirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas"DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU"
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"Certificado N° SC 4494-1
DAS

R.D. N° 11888 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

ADVERTENCIAS:

- **Perforación gastrointestinal:** Se ha reportado casos de Perforación gastrointestinal (inclusive casos fatales) en pacientes que reciben ERLOTINIB. Pacientes que reciben concomitantemente agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINES, y/o quimioterapia basada en taxanos o que tienen antecedentes de Enfermedad diverticular o ulceración péptica corren un riesgo mayor.
Interrumpir permanentemente ERLOTINIB en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal.
- **Desórdenes de piel que incluye ampollas y exfoliaciones:** Condiciones de piel bullosa, ampollas y exfoliativa se han reportado, inclusive casos que sugieren la presencia del síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos han sido mortales.
Interrumpir o suspender el tratamiento de ERLOTINIB si el paciente desarrolla condiciones de piel severas bullas, ampollas o exfoliación.
- **Desórdenes oculares:** Se han reportado casos de ulceración y perforación corneal durante el uso de ERLOTINIB. Otros trastornos oculares que incluyen crecimiento anormal de pestañas, queratoconjuntivitis sicca o queratitis se han observado con el tratamiento de ERLOTINIB, éstos son factores conocidos de riesgo para ulceración/perforación de la córnea.
Interrumpir o discontinuar la terapia con ERLOTINIB si los pacientes presentan empeoramiento de trastornos oculares agudos, así como dolor ocular.

Artículo 2º.- Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, el Titular de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1º. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESEMINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

FEGC/ RPCH/ AMR/ SGA


D.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL
Director Ejecutivo
Dirección de Autorizaciones Sanitariaswww.digemid.minsa.gob.peCalle Coronel Odriozola N° 103 - 111
San Isidro, Lima 27, Perú
T(511) 422-9200