



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6627**

BUENOS AIRES, **18 AGO 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013072-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6627

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el mencionado Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6627

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ERLOTER y nombre/s genérico/s ERLOTINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6627**

correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-013072-12-6

DISPOSICIÓN Nº: **6627**

ING. ROGELIO LÓPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6627

Nombre comercial: ERLOTER.

Nombre/s genérico/s: ERLOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ERLOTER.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS:
ERLOTINIB ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE
PACIENTES CON CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP)
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON MUTACIONES ACTIVADORAS
DEL EGFR (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO). LA
MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE
MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO PROGRESO LUEGO DE 4 CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA A BASE DE PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN PREVIO DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS DE DOS ENSAYOS CLINICOS DE FASE 3 ALEATORIZADOS MULTICENTRICOS CONTROLADOS CON PLACEBO, LLEVADOS A CABO EN PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CPCNP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO NO DEMOSTRARON BENEFICIOS CLINICOS CON LA ADMINISTRACIÓN SIMULTANEA DE ERLOTINIB Y QUIMIOTERAPIA A BASE DE PLATINO (CARBOPLATINO PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) POR LO TANTO SU USO NO SE RECOMIENDA EN ESTOS CASOS. CANCER DE PANCREAS: ERLOTINIB EN COMBINACIÓN CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER DE PANCREAS LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE O METASTÁSICO.

Concentración/es: 100 mg DE ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, POVIDONA 6 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 86 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 18 mg, OPADRY 14 mg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 286 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS..

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ERLOTER.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS: ERIOTINIB ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON MUTACIONES ACTIVADORAS DEL EGFR (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO PROGRESO LUEGO DE 4 CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA A BASE DE PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN PREVIO DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS DE DOS ENSAYOS CLINICOS DE FASE 3 ALEATORIZADOS MULTICENTRICOS CONTROLADOS CON PLACEBO, LLEVADOS A CABO EN PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CPCNP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO NO DEMOSTRARON BENEFICIOS CLINICOS CON LA ADMINISTRACIÓN SIMULTANEA DE ERLOTINIB Y QUIMIOTERAPIA A BASE DE PLATINO (CARBOPLATINO PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) POR LO TANTO SU USO NO SE RECOMIENDA EN ESTOS CASOS. CANCER DE PANCREAS: ERLOTINIB EN COMBINACIÓN CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER DE PANCREAS LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE O METASTÁSICO.

Concentración/es: 150 mg DE ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg, POVIDONA 9 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 129 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 27 mg, OPADRY 21 mg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 429 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 6627

Handwritten marks: a checkmark and a signature.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6627**


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



6627

18 8 AGO 2015

PROYECTO DE RÓTULO

ERLOTER

ERLOTINIB 150 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Argentina

Industria

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto contiene

Erlotinib (como clorhidrato)	150,00 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	429,00 mg
Celulosa microcristalina	129,00 mg
Almidón glicolato de sodio	27,00 mg
Povidona	9,00 mg
Laurilsulfato de sodio	6,00 mg
Estearato de Magnesio	9,00 mg
Opadry	21,00 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en : Laboratorio Eczane S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M. N.º

6627



PROYECTO DE RÓTULO

ERLOTER

ERLOTINIB 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Argentina

Industria

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto contiene

Erlotinib (como clorhidrato)	100,00 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	286,00 mg
Celulosa microcristalina	86,00 mg
Almidón glicolato de sodio	18,00 mg
Povidona	6,00 mg
Laurilsulfato de sodio	4,00 mg
Estearato de Magnesio	6,00 mg
Opadry	14,00 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en : Laboratorio Eczane S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6627



PROYECTO DE PROSPECTO

ERLOTER
ERLOTINIB 100 mg y 150 mg
 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto contiene

	100,00 mg	150,00 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	100,00 mg	150,00 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	286,00 mg	429,00 mg
Celulosa microcristalina	86,00 mg	129,00 mg
Almidón glicolato de sodio	18,00 mg	27,00 mg
Povidona	6,00 mg	9,00 mg
Laurilsulfato de sodio	4,00 mg	6,00 mg
Estearato de Magnesio	6,00 mg	9,00 mg
Opadry	14,00 mg	21,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico

Código ATC: L01X E03.

INDICACIONES

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Erloter está indicado para el tratamiento de primera línea 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 Erloter está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino. (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).


Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

0627



La monoterapia con Erloter 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 (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).

Los resultados de dos ensayos clínicos de Fase III, aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo, llevados a cabo en primera línea en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no demostraron beneficios clínicos con la administración simultánea de Erloter y quimioterapia a base de platino [carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino]: por lo tanto, su uso no se recomienda en esos casos (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).

Cáncer de páncreas

Erloter, en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Erloter es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR también conocido como HER1). Erloter 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 fosfotirosina 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 Erloter para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones positivas del EGFR se atribuye a la estrecha unión de Erloter 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.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y distribución

Aproximadamente el 60% de Erloter 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. La solubilidad del erlotinib depende del pH. La solubilidad del Erloter disminuye a medida que aumenta el pH.

La coadministración de Erloter con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de Erloter y la concentración máxima (C_{máx}) en un 46% y 61% respectivamente. Cuando se administró Erloter dos horas después de la dosis de 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H₂, el área bajo la curva (ABC) de erlotinib se redujo un 33% y la C_{máx} un 54%. Cuando se administraron 150 mg de Erloter con ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la anterior dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina, el área bajo la curva (ABC) de Erloter y la C_{máx} disminuyeron en un 15% y 17% respectivamente (véase *Posología y formas de administración*).

Después de la absorción, Erloter se une aproximadamente en un 93% con las proteínas plasmáticas, como la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1 (AAG). El volumen de distribución aparente de Erloter es de 232 litros.

Metabolismo y eliminación

Un análisis de farmacocinética poblacional en 591 pacientes que recibieron Erloter, como régimen de segunda y tercera línea, mostró una mediana de vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la estabilidad de la concentración plasmática sería de 7-8 días. No se observaron efectos significativos de las covariables de edad, peso corporal o género del paciente. Se observó un aumento de 24% en el índice de depuración de Erloter en los fumadores.

Un análisis adicional de farmacocinética poblacional se llevó a cabo con 291 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas a los que se les administró Erloter como tratamiento de mantenimiento. El análisis demostró que las covariables que afectaron la depuración de Erloter en dicha población fueron similares a aquellas del análisis anterior. No se identificaron efectos nuevos de las covariables.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Un tercer análisis de farmacocinética de población que se llevó a cabo incorporó datos de Erloter de 204 pacientes con cáncer de páncreas que recibieron Erloter más gemcitabina. Se observaron resultados similares a aquellos del análisis anterior. No se identificaron efectos nuevos de las covariables. La coadministración de gemcitabina no afectó la depuración plasmática del Erloter.

Los resultados de los ensayos sobre el metabolismo del citocromo P-450 *in vitro* demostraron que Erloter se metaboliza principalmente por vía de la CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP1A2 y la isoforma extrahepática CYP1A1. Después de la administración de una dosis de 100 mg por vía oral, se recuperó el 91% de la dosis; a saber, el 83% en las heces con 1% de la dosis como principio activo intacto y el 8% en la orina con 0,3% de la dosis como principio activo intacto.

El consumo de cigarrillos reduce la exposición a Erloter. En el ensayo Fase III de cáncer de pulmón de células no pequeñas, los fumadores actuales lograron concentraciones plasmáticas mínimas de Erloter en el estado de equilibrio de alrededor de 2 veces menor que los ex fumadores o que los pacientes que nunca fumaron. Dicho efecto se acompañó con un aumento del 24% en la depuración plasmática aparente de Erloter. En otro estudio que evaluó la farmacocinética de la dosis única de Erloter en voluntarios sanos, los fumadores activos eliminaron la droga más rápido que los ex fumadores o que los voluntarios que nunca fumaron. El ABC₀-infinito en fumadores fue de alrededor de 1/3 a 1/2 en comparación con ex fumadores y con aquellos que nunca fumaron. En otro ensayo que se llevó a cabo en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (N=35) que aún eran fumadores, los análisis farmacocinéticos en el estado de equilibrio mostraron un aumento de la exposición proporcional a la dosis de Erloter cuando la dosis de Erloter se aumentó de 150 mg a 300 mg. Sin embargo, se desconoce cuál sería la dosis exacta para recomendar en pacientes que actualmente fuman (*véase Posología y formas de administración*).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina total > LNM o escala *Child Pugh A, B y C*) se deben monitorear atentamente durante la terapia con Erloter. El tratamiento con Erloter debe utilizarse con extremo cuidado en pacientes con bilirrubina total >3x LNM (*véanse Precauciones y advertencias; Reacciones adversas; y Posología y formas de administración*).


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6627



Las pruebas *in vitro* e *in vivo* sugieren que Erloter es eliminado principalmente por el hígado. Sin embargo, la exposición a Erloter fue similar en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (escala *Child Pugh B*) en comparación con pacientes con funciones hepáticas adecuadas, incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas.

Pacientes con insuficiencia renal

En la orina se excreta menos el 9% de la monodosis. Todavía no se han llevado a cabo estudios en pacientes con compromiso de la función renal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad

Aún no se ha evaluado el potencial carcinogénico de Erloter, pero se ha estudiado su posible efecto genotóxico 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. Erloter no causó trastornos en la fertilidad de las ratas hembras ni en los machos.

Estudios clínicos

Terapia de primera línea en CPCNP para pacientes con mutaciones activadoras del EGFR (Erloter administrado como monoterapia)

La eficacia de Erloter en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR, fue demostrada en un estudio abierto fase 3 aleatorizado (ML20650, EURTAC). Este estudio fue conducido en pacientes caucásicos con CPCNP localmente avanzado o metastásico (estadios IIIB y IV) quienes no habían recibido quimioterapia previa o alguna otra terapia antitumoral sistémica para su enfermedad avanzada y que presentaban mutaciones en el dominio tirosina-quinasa del EGFR (deleción del exón 19 o mutación del exón 21). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Erloter 150 mg/día o hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en dobles con derivados del platino.

El objetivo primario de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador fue determinado en un análisis interino preplaneado (n=153, HR=0,42, IC 95%: 0,27 a 0,64; p < 0,0001 para el grupo de Erloter – n=77 – en relación al grupo de quimioterapia – n=76 -). Se observó una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad.


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



La mediana para SLP fue de 9,4 y 5,2 meses para la rama de Erloter y quimioterapia respectivamente y la tasa de mejor respuesta general (RC/RP) fue de 54% y 10,5% ($p < 0,0001$). Los resultados de SLP fueron confirmados por una revisión independiente de los rastreos por imágenes, siendo la mediana de 10,4 meses en el grupo de Erloter comparada con 5,4 meses en el grupo de quimioterapia (HR = 0,47, IC 95%: 0,27 a 0,78; $p = 0,003$).

El número de pacientes incluido en la SLP evaluada por el investigador fue de 129, el número de pacientes evaluados por el IRC (Comité de Revisión Independiente) fue 107. La tasa de concordancia general entre la evaluación de la SLP del investigador y del IRC fue del 70%. Los datos de sobrevida global estaban inmaduros al momento del análisis interino (HR = 0,80, IC 95%: 0,47 a 1,37; $p = 0,4170$).

En un análisis exploratorio posterior ($n=173$) se observó un beneficio significativo en la SLP (HR = 0,37, IC 95%: 0,27 a 0,54; $p < 0,0001$; SLP mediana fue 9,7 y 5,2 meses) y la tasa de mejor respuesta general (58,1% versus 14,9%, $p < 0,0001$) con Erloter comparado con quimioterapia. Los datos de sobrevida global estaban aún inmaduros al momento del análisis actualizado exploratorio (HR = 1,04, IC 95%: 0,65 a 1,68, $p = 0,8702$).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas – estudio de mantenimiento (Erloter administrado como monoterapia)

Se demostró la eficacia y seguridad de Erloter como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que se llevó a cabo en 26 países, en 889 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó durante la quimioterapia de primera línea a base de platino.

Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para recibir 150 mg de Erloter o placebo por vía oral una vez por día (438 Erloter, 451 placebo) hasta la progresión de la enfermedad o hasta desarrollar toxicidad inaceptable. El objetivo principal del estudio fue determinar si la administración de Erloter después de quimioterapia estándar a base de platino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas lograba mejorar la sobrevida libre de progresión (SLP) en comparación con el placebo, en todos los pacientes o en pacientes con tumores con expresión positiva de los receptores de factor de crecimiento epidérmico por ensayo inmunohistoquímico.

Las características demográficas estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 1).


Sebastián León
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutica M.N. S.A. S.A.

Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad.		Erloter (N = 438)		Placebo (N = 451)	
Características					
N	(%)	N	(%)	N	(%)
Género					
Femenino	117	(27%)	113	(25%)	
Masculino	321	(73%)	338	(75%)	
Edad (años)					
≥ 65	148	(34%)	151	(33%)	
< 65	290	(66%)	300	(67%)	
Estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas					
Estadio no resecable IIIB	116	(26%)	109	(24%)	
Estadio IV	322	(74%)	342	(76%)	

Probabilidad de sobrevida

Los índices de riesgo para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes con tumores positivos para los receptores de factor de crecimiento epidérmico fueron de 0,69 (IC 95%: 0,58 – 0,82) y 0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,93), respectivamente. Los índices de riesgo para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes con tumores negativos para los receptores de factor de crecimiento epidérmico fueron de 0,77 (IC 95%: 0,51 – 1,14) y 0,91 (IC 95%: 0,59 – 1,38), respectivamente.

Los pacientes con adenocarcinoma mostraron un índice de riesgo para la sobrevida global de 0,77 (IC 95%: 0,61 – 0,97) y los pacientes con histología escamosa mostraron un índice de riesgo para la sobrevida global de 0,86 (IC 95%: 0,68 – 1,10).



Cáncer de pulmón de células no pequeñas – estudio en segunda/tercera línea

La eficacia y la seguridad de Erloter se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo en 731 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de, por lo menos, un régimen de quimioterapia. Se aleatorizó 2:1 a los pacientes para recibir 150 mg de Erloter o placebo (488 Erloter, 243 placebo) diarios, por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta desarrollar toxicidad inaceptable. Los parámetros del estudio incluyeron la sobrevida global, la tasa de respuestas y la sobrevida libre de progresión. También se examinó la duración de la respuesta. El parámetro principal fue la sobrevida global. El estudio se llevó a cabo en 17 países.

En la Tabla 3 se resumen las características demográficas y clínicas de la población en estudio. Las características demográficas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes eran de sexo masculino. Aproximadamente, la cuarta parte de ellos tenía un estado funcional 2 ECOG al inicio, y el 9% tenía un estado funcional 3. El cincuenta por ciento de los pacientes había recibido sólo un régimen previo de quimioterapia, mientras que alrededor de las tres cuartas partes de estos pacientes habían fumado en algún momento.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas.		Erloter (N = 488)		Placebo (N = 243)	
Características					
N	(%)	N	(%)	N	(%)
Género					
Femenino	173	(35)	83	(34)	
Masculino	315	(65)	160	(66)	
Edad (años)					
< 65	299	(61)	153	(63)	
≥ 65	189	(39)	90	(37)	


 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



Cáncer de pulmón de células no pequeñas – Erloter administrado simultáneamente con la quimioterapia

Los resultados de dos ensayos multicéntricos, controlados con placebo, aleatorizados, de más de 1.000 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico tratados en primera línea no mostraron beneficios clínicos de la administración concomitante de Erloter con quimioterapia a base de platino [carboplatino y paclitaxel (Erloter, N = 526) o gemcitabina y cisplatino (Erloter, N = 580)]. 16

Carcinoma de páncreas – Erloter administrado simultáneamente con gemcitabina

La eficacia y la seguridad de Erloter en combinación con gemcitabina, como tratamiento de primera línea, se evaluó en un ensayo aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo, en 569 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 para recibir diariamente 100 mg o 150 mg de Erloter o placebo en un esquema posológico continuo más gemcitabina IV [1.000 mg/m²/día, Ciclo 1 – Días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; Ciclo 2 y ciclos subsiguientes – Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas (véase el prospecto de envase de gemcitabina para obtener la información sobre la dosis y esquemas posológicos aprobados para el tratamiento del cáncer de páncreas)]. Erloter o placebo se tomaron diariamente por vía oral, hasta la progresión de la enfermedad o hasta lograr una toxicidad inaceptable. El parámetro principal fue la sobrevida global y los parámetros secundarios incluían la tasa de respuestas y la sobrevida libre de progresión. También se examinó la duración de la respuesta. El estudio se llevó a cabo en 18 países. Se aleatorizó un total de 285 pacientes para recibir gemcitabina más Erloter (261 pacientes en la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la cohorte de 150 mg) y se aleatorizaron 284 pacientes para recibir gemcitabina más placebo (260 pacientes en la cohorte de 100 mg y 24 pacientes en la cohorte de 150 mg). La cohorte de 150 mg incluyó muy pocos pacientes como para obtener conclusiones.

La Tabla 5 resume las características demográficas y clínicas de la población del estudio aleatorizado de 100 mg de Erloter más gemcitabina o placebo más gemcitabina. Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento excepto por una leve proporción superior de mujeres en el grupo tratado con Erloter (51%), en comparación con el grupo que recibía placebo (44%).



Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de aproximadamente 1 mes. La mayoría de los pacientes presentaron metástasis al ingresar al estudio, como manifestación inicial del cáncer de páncreas. 17

Tabla 5. Características demográficas y de la enfermedad: Cohorte de 100 mg. Características		Erloter + gemcitabina (N = 261)		Placebo + gemcitabina (N = 260)	
N	(%)	N	(%)	N	(%)
Género					
Femenino	134	(51)	114	(44)	
Masculino	127	(49)	146	(56)	
Edad (años)					
< 65	136	(52)	138	(53)	
≥ 65	125	(48)	122	(47)	
Raza					
Caucásica	225	(86)	231	(89)	
Negra	8	(3)	5	(2)	
Asiática	20	(8)	14	(5)	
Otras	8	(3)	10	(3)	
Estado funcional de ECOG*					
0	82	(31)	83	(32)	
1	134	(51)	132	(51)	
2	44	(17)	45	(17)	
Desconocido*	1	(< 1)	0	(0)	

En un análisis post-hoc, los pacientes en la rama de Erloter que desarrollaron erupción cutánea tuvieron un más larga sobrevivida comparados con los pacientes que no lo hicieron (sobrevivida global mediana 7,2 meses vs 5 meses, HR = 0,61). Noventa por ciento de los pacientes que recibieron Erloter presentaron erupción cutánea dentro de los primeros 44 días. El tiempo mediano hasta la aparición de la erupción fue de 10 días.


 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR previo a la iniciación de la terapia con Erloter en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico sin tratamiento previo.

La dosis diaria recomendada de Erloter 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 Erloter 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 (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Estudios Clínicos; y el prospecto de envase de 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 Erloter (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

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 Erloter hasta establecer el diagnóstico. Si se diagnosticara una enfermedad intersticial pulmonar, el tratamiento con Erloter deberá discontinuarse e iniciarse un tratamiento apropiado (*véase Precauciones y advertencias*).

Discontinuar el tratamiento con Erloter en caso de insuficiencia hepática o perforaciones gastrointestinales. Interrumpir o discontinuar el tratamiento con Erloter en pacientes con deshidratación que corren el riesgo de sufrir insuficiencia renal, en pacientes con afecciones severas de piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa o en pacientes con trastornos oculares agudos/agravados (*véase Precauciones y advertencias; Insuficiencia renal, Hepatotoxicidad, Pacientes con insuficiencia hepática, Perforación gastrointestinal, Trastornos de piel bullosa y exfoliativa, y Trastornos oculares*).


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

6627



Por lo general, la diarrea se puede controlar con loperamida. Los pacientes con diarrea severa que no respondan a la loperamida o que se deshidraten pueden requerir una reducción de la dosis o una interrupción temporal de la terapia. Asimismo, también se debe reducir la dosis o interrumpir transitoriamente el tratamiento a los pacientes con reacciones cutáneas severas.

Cuando sea necesaria una reducción en la dosis de Erloter, la misma debe reducirse de a 50 mg.

En pacientes que estén tomando Erloter junto con un potente inhibidor del CYP3A4, tales como, pero no limitado a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO), voriconazol, o pomelo o jugo de pomelo, deberá considerarse una reducción de la dosis si ocurrieran reacciones adversas severas. De forma similar, en pacientes quienes estén tomando Erloter con un inhibidor tanto de CYP3A4 y de CYP1A2 como la ciprofloxacina, deberá también considerarse una reducción de dosis de Erloter si ocurrieran reacciones adversas severas (*véase Interacciones*)

El pretratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina disminuyó el área bajo la curva (ABC) de Erloter en alrededor de 2/3 a 4/5. Es altamente recomendable el uso de tratamientos alternativos que carezcan de actividad sobre el inductor CYP3A4. Si un tratamiento alternativo no está disponible, deberá considerarse el aumento de la dosis de Erloter con intervalos cada dos semanas mientras se monitorea la seguridad del paciente.

La dosis máxima de Erloter estudiada en combinación con rifampicina es de 450 mg. Si se aumenta la dosis de Erloter, la dosis deberá disminuirse inmediatamente hasta la dosis inicial una vez que se discontinúe la administración con rifampicina o con otros inductores. Otros inductores CYP3A4 incluyen, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros. Estos dos últimos deberían evitarse en lo posible (*véase Interacciones*).

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce la exposición al Erloter. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Si un paciente continúa consumiendo cigarrillos, puede considerarse un aumento prudente de la dosis de Erloter que no exceda los 300 mg, mientras se monitorea la seguridad del paciente. Sin embargo, la eficacia y seguridad a largo plazo (>14 días) de una dosis mayor a la recomendada inicialmente no se estableció en pacientes que continúan fumando.



Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



Si se aumenta la dosis de Erloter, debe reducirse inmediatamente a la dosis inicial una vez que se cese con el cigarrillo (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Erloter es eliminado por el metabolismo hepático y la excreción biliar. A pesar que la exposición al Erloter era similar en pacientes con funciones hepáticas levemente perjudicadas (escala *Child-Pugh B*), los pacientes con problemas hepáticos (bilirrubina total > ULN o escala *Child-Pugh A, B y C*) deben monitorearse atentamente durante la terapia con Erloter (*véase Precauciones y advertencias; Pacientes con insuficiencia hepática*). El tratamiento con Erloter debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con una bilirrubina total > 3 x ULN. Si los cambios en las funciones hepáticas son severos, como el duplicado de la bilirrubina total y/o triplicado de las transaminasas en el marco de los valores del pretratamiento fuera del margen normal, la dosis de Erloter debe interrumpirse. En el marco del empeoramiento de las pruebas de las funciones hepáticas, antes de que se vuelvan severas, debe considerarse una interrupción o reducción de la dosis con pruebas frecuentes de monitoreo de las funciones hepáticas. La dosis de Erloter debe interrumpirse o discontinuarse si la bilirrubina total es >3 x ULN y/o las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales de pretratamiento (*véanse Precauciones y advertencias; Hepatotoxicidad, Pacientes con insuficiencia hepática, Poblaciones especiales; Reacciones adversas; Experiencia en Ensayos clínicos; Experiencia poscomercialización*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Erloter o a cualquiera de los excipientes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Toxicidad pulmonar

Casos raros de neumopatía intersticial (ILD), algunos con desenlace fatal se han señalado en pacientes tratados con Erloter por cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en estadio avanzado. En los estudios aleatorizados de agente único para cáncer de pulmón de células no pequeñas (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*), la incidencia de casos de enfermedad intersticial pulmonar en pacientes tratados con Erloter contra los tratados con placebo fue del 0,7% contra 0% en el estudio de mantenimiento y del 0,8% para ambos grupos en el estudio de segunda y tercera línea.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



En el estudio sobre cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*), la incidencia de casos de enfermedad intersticial pulmonar fue del 2,5% en el grupo que recibió tratamiento con Erloter más gemcitabina contra el 0,4% del grupo que recibió tratamiento con placebo más gemcitabina.

La incidencia total de los casos de enfermedad intersticial pulmonar en todos los estudios realizados en aproximadamente 32.000 pacientes tratados con Erloter fue de alrededor del 1,1% (incluyendo estudios no controlados y estudios con quimioterapia simultánea).

Los diagnósticos de pacientes que se sospecha padecen de enfermedad tipo pulmonar intersticial incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquiolitis obliterativa, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo e infiltración pulmonar. Los síntomas aparecieron desde los 5 días a más de 9 meses (mediana de 39 días) luego de comenzar el tratamiento con Erlotinib. 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.

En el caso de un comienzo agudo sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos como disnea, tos y fiebre, la terapia con Erloter deberá interrumpirse hasta realizar la evaluación diagnóstica. Si se diagnostica una enfermedad intersticial pulmonar, debe discontinuarse el tratamiento con Erloter e iniciarse uno apropiado (véase *Posología y formas de administración*).

Insuficiencia renal

Se han informado casos de síndrome hepato-renal, fallas renales agudas (incluyendo eventos fatales) e insuficiencia renal. Algunos fueron secundarios y llegaron hasta problemas hepáticos al comienzo, mientras que otros fueron asociados con deshidratación severa debido a diarrea, vómitos y/o anorexia o uso simultáneo de quimioterapia.



En el caso de deshidratación, particularmente en pacientes con factores de riesgo contributivos para insuficiencia renal (por ejemplo, enfermedad renal preexistente, afecciones clínicas o medicamentos que pudieran conducir a una enfermedad renal, u otras afecciones clínicas u otras situaciones predisponentes, incluyendo edad avanzada), deberá interrumpirse el tratamiento con Erloter y deberán tomarse medidas apropiadas para rehidratar intensamente al paciente. Se recomienda monitoreo periódico de la función renal y soluciones con electrolitos para los pacientes con riesgo de deshidratación (*véanse Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis*).

Hepatotoxicidad

Se informaron casos de fallas hepáticas y síndrome hepato-renal (incluyendo eventos fatales) durante el uso de Erloter, particularmente en pacientes con problemas hepáticos al comienzo. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) periódicamente. En el caso de empeoramiento, debe considerarse la interrupción o reducción con pruebas frecuentes de monitoreo. Si la bilirrubina total es >3 x ULN y/o las transaminasas son >5 x ULN en el marco de valores normales del pre-tratamiento, la dosis de Erloter deberá interrumpirse o discontinuarse (*véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos, y Experiencia poscomercialización; Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis*).

Pacientes con Insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática moderada (escala *Child-Pugh* B) relacionada con el padecimiento de un tumor hepático significativo, 10 a 15 pacientes fallecieron bajo tratamiento o dentro de los 30 días de la última dosis de Erloter. Un paciente falleció debido a síndrome hepato-renal, un paciente falleció debido al progreso rápido de la insuficiencia hepática y los ocho restantes fallecieron debido a una enfermedad progresiva. Seis de los diez pacientes que fallecieron tenían una bilirrubina total al inicio de >3 x ULN que sugería disfunción hepática severa. El tratamiento con Erloter debe realizarse con precaución en pacientes que presenten una bilirrubina total >3 x ULN.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

853 27



Pacientes con disfunción hepática (bilirrubina total >ULN o escala *Child-Pugh* A, B y C) deben ser monitoreados durante la terapia con Erloter. La dosis de Erloter debe interrumpirse o discontinuarse si los cambios en las funciones son severos, como la duplicación de la bilirrubina total y/o aumento de tres veces de las transaminasas en el marco de valores de pre-tratamiento fuera del margen normal (*véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas; y Posología y formas de administración, Modificación de dosis*).

Perforación gastrointestinal

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluyendo víctimas fatales) en pacientes que recibieron Erloter. Los pacientes que reciben agentes concomitantes antiangiogénicos, corticosteroides, "AINEs" (tipo de analgésico y antiinflamatorio) y/o quimioterapia basada en taxanos, o aquellos con antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular se encuentran en mayor riesgo (*véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos, y Experiencia poscomercialización*). Discontinúe permanentemente el tratamiento con Erloter en pacientes que sufran una perforación gastrointestinal.

Dermatitis bullosa y exfoliativa

Se han informado afecciones de la piel: dermatitis bullosa, ampollar o exfoliativa, incluyendo casos sugestivos de síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fue fatal (*véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos, y Experiencia poscomercialización*). Si el paciente presenta condiciones severas de piel bullosa, ampollada o exfoliativa, discontinúe o interrumpa el tratamiento con Erloter.

Infarto de miocardio/isquemia

En el ensayo de carcinoma pancreático, seis pacientes (incidencia del 2,3%) del grupo que recibió tratamiento con Erloter /gemcitabina desarrollaron infartos/isquemias miocárdicas. Uno de estos pacientes falleció debido a un infarto del miocardio. En comparación, tres pacientes del grupo que recibió tratamiento con placebo/gemcitabina desarrollaron infartos del miocardio (incidencia del 1,2%) y uno de ellos falleció debido al infarto de miocardio.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



Accidente cerebrovascular

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, seis pacientes del grupo de tratamiento con Erlotinib/gemcitabina desarrollaron accidentes cerebrovasculares (incidencia del 2,3%). Uno de estos fue hemorrágico y fue el único caso fatal. En comparación, en el grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina no hubo accidentes cerebrovasculares.

Anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia

En el ensayo sobre carcinoma de páncreas, dos pacientes del grupo de tratamiento con Erloter /gemcitabina desarrollaron anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia (incidencia 0,8%). Ambos pacientes recibieron Erlotinib/gemcitabina simultáneamente. En comparación, en el grupo de tratamiento con placebo/gemcitabina no hubo casos de anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia.

Trastornos oculares

Se informaron perforaciones de la córnea o úlceras durante el uso de Erloter. Otros desórdenes oculares, incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis sicca o queratitis se observaron en el tratamiento con Erloter y son conocidos factores de riesgo para la úlcera/perforación de la córnea (*véase Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos*). Si los pacientes presentan desórdenes oculares agudos, como dolor ocular, interrumpa o discontinúe el tratamiento con Erloter.

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis tales como inflamación aguda ocular o empeoramiento de una existente, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojo rojo, deberán ser derivados prontamente a un oftalmólogo. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento con Erloter deberá interrumpirse o discontinuarse. Si se diagnostica queratitis, deberán considerarse en forma cuidadosa los riesgos y beneficios de continuar con Erloter. Erloter deberá 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 queratitis y ulceración. Han sido reportados muy raros casos de ulceración o perforación corneal, durante la terapia con Erloter.


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

**Índice internacional normalizado elevado y hemorragias ocasionales**

En los estudios clínicos se han informado aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR) y episodios ocasionales de hemorragia, incluyendo hemorragias gastrointestinales y de otra índole, algunas asociadas con la administración concomitante de warfarina. En los pacientes tratados con warfarina o con otros anticoagulantes cumarínicos, es conveniente evaluar periódicamente las modificaciones eventuales en los parámetros correspondientes al tiempo de protrombina o al índice INR (véase *Reacciones adversas, Experiencia en Ensayos clínicos*).

Población pediátrica

Aún no se ha investigado la seguridad y la eficacia de Erloter en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada**Estudio de mantenimiento**

Del total de los pacientes que participaron en el ensayo de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 66% eran menores de 65 años y 34% tenían o eran mayores de 65 años de edad. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,78 (IC 95%: 0,65 – 0,95) en pacientes menores de 65 años y 0,88 (IC 95%: 0,68 – 1,15) en pacientes de 65 años o mayores.

Estudio de segunda/tercera línea

Del número total de pacientes que participaron en el ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, el 61% eran menores de 65 años, y el 39% de los pacientes tenían o eran mayores de 65 años. El beneficio de supervivencia se mantuvo a lo largo de ambos grupos [HR para supervivencia global = 0,75 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en pacientes menores de 65 años y HR para supervivencia global = 0,79 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en pacientes de 65 años o mayores].

Primera línea en carcinoma de páncreas

En el ensayo en cáncer de páncreas, 52% de los pacientes eran menores de 65 años y el 48% tenían o eran mayores de 65 años. No existieron diferencias clínicamente relevantes de supervivencia entre ambos grupos [HR para supervivencia global = 0,78 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en pacientes menores de 65 años y HR para supervivencia global = 0,94 (IC 95%: 0,7 – 1,2) en pacientes de 65 años o mayores]. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o farmacocinética entre ambos grupos. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis a los pacientes mayores.



Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Pacientes según su género

Estudio de mantenimiento

Del número total de pacientes que participaron del ensayo aleatorizado de mantenimiento, 73% eran hombres y 27% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,88 (IC 95%: 0,74 – 1,05) en hombres y HR para sobrevida global = 0,64 (IC 95%: 0,46 – 0,91) en mujeres].

Estudio de segunda/tercera línea

Del número total de pacientes que participaron del ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 65% eran hombres y 35% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,76 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en hombres y HR para sobrevida global = 0,80 (IC 95%: 0,6 – 1,1) en mujeres].

Primera línea en carcinoma de páncreas

En el ensayo de cáncer de páncreas, 51% de los pacientes eran hombres y 49% mujeres. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en el género [HR para sobrevida global = 0,74 (IC 95%: 0,6 – 0,9) en hombres y HR para sobrevida global = 1,0 (IC 95%: 0,8 – 1,3) en mujeres].

Pacientes según su raza

Estudio de mantenimiento

En el ensayo aleatorizado de mantenimiento, 84% de los pacientes eran caucásicos y 15% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,86 (IC 95%: 0,73 – 1,01) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,66 (IC 95%: 0,42 – 1,05) en asiáticos].

Estudio de segunda/tercera línea

En el ensayo aleatorizado de segunda y tercera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 78% de los pacientes eran caucásicos y 13% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,79 (IC 95%: 0,6 – 1,0) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,61 (IC 95%: 0,4 – 1,0) en asiáticos].


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Primera línea en carcinoma de páncreas

En el ensayo de cáncer de páncreas, 86% de los pacientes eran caucásicos y 8% asiáticos. No existieron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia basadas en la raza [HR para sobrevida global = 0,88 (IC 95%: 0,7 – 1,1) en caucásicos y HR para sobrevida global = 0,61 (IC 95%: 0,3 – 1,3) en asiáticos].

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre las repercusiones en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que Erloter puede eventualmente provocar ciertos efectos adversos, tales como náuseas y vómitos, será necesario ser sumamente prudente al conducir vehículos y/o operar maquinarias.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La administración de Erloter a una mujer embarazada puede ocasionarle daños al feto. Erloter administrado a conejos durante la organogénesis, en dosis que resultan en concentraciones plasmáticas de la droga de aproximadamente 3 veces a las de los humanos con la dosis diaria recomendada de 150 mg, se relacionó con casos fatales embrio-fetales y aborto.

Cuando se administró durante el período de organogénesis para alcanzar concentraciones plasmáticas de droga equivalentes aproximadamente a aquellas en humanos, en base al ABC, no hubo un aumento en la incidencia de eventos fatales embrio-fetales o aborto en conejos o ratas.

Sin embargo, ratas tratadas con 30 mg/m²/día o 60 mg/m²/día (0,3 ó 0,7 veces la dosis clínica, en una base mg/m²) de Erloter previo al apareamiento y a lo largo de la primera semana de embarazo tuvieron un aumento en las resorciones tempranas que resultaron en la disminución de la cantidad de fetos con vida.

No se observaron efectos teratogénicos en los conejos ni en las ratas que recibieron Erloter durante la organogénesis con dosis de 600 mg/m²/día en conejos (3 veces mayor la concentración de droga de plasma que en humanos con dosis de 150 mg/m²/día) y de 60 mg/m²/día en ratas (0,7 veces la dosis clínica de 150 mg/m²/día).


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



No existen estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas a las que se les administrase Erloter. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben evitarlo durante el tratamiento con Erloter. Deben utilizarse métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia, y por lo menos 2 semanas después de completar la misma. Si se utiliza Erloter durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante la administración del medicamento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.

Lactancia

No está comprobado que Erloter se excrete en la leche materna. Como numerosos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas que surgen del tratamiento con Erloter en lactantes, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Evaluación del estado mutacional del EGFR

Al evaluar el estado mutacional del EGFR, es importante que se elija una metodología sólida y bien validada para evitar resultados falso negativos o falso positivos.

Interacciones

Erloter es metabolizado predominantemente por CYP3A4, y se estima que los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición a la droga. El cotratamiento con el potente inhibidor CYP3A4 ketoconazol aumentó el área bajo la curva (ABC) de Erloter en 2/3. Cuando se coadministró Erloter con ciprofloxacina, un inhibidor de CYP3A4 y CYP1A2, el área bajo la curva (ABC) de Erloter y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de Erloter aumentaron en un 39% y 17%, respectivamente. Debe tenerse precaución al momento de administrar o tomar Erloter con ketoconazol y otros inhibidores CYP3A4 potentes, como por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina (TAO) y voriconazol, pomelo o jugo de pomelo entre otros (*véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis*).

El pre-tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina por 7 días previos a Erloter, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de Erloter alrededor de 2/3 a 4/5, que equivale a una dosis de alrededor de 30 a 50 mg en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



En otro estudio, el tratamiento con rifampicina por 11 días, con la coadministración de una dosis única de Erloter al día 8 resultó en una exposición media (ABC) a Erloter del 57,6% de la observada luego de una única dosis de 150 mg de Erloter en ausencia de tratamiento con rifampicina (*véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis*). El uso de tratamientos alternativos sin actividad inductora de CYP3A4 es altamente recomendable. Si no hay tratamientos alternativos disponibles, debe considerarse ajustar la dosis inicial. Si se aumenta la dosis de Erloter, se necesitará una reducción de la dosis a la dosis inicial indicada en el momento de la discontinuación de la rifampicina u otro inductor. Otros inductores CYP3A4 incluyen rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan, entre otros (*véase Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis*).

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos reduce el área bajo la curva (ABC) de Erloter. Debe advertirse a los pacientes que dejen de fumar. Sin embargo, si continúan haciéndolo, puede considerarse un aumento prudente en la dosis de Erloter siempre que se cuide la seguridad del paciente. Si la dosis de Erloter fuera incrementada, la misma deberá reducirse inmediatamente a la dosis inicial cuando el paciente deje de fumar (*véanse Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

El pre-tratamiento y coadministración de Erloter disminuyó el área bajo la curva (ABC) del sustrato de CYP3A4, midazolam, en un 24%. El mecanismo no es claro.

En un estudio, no hubo efectos significativos de gemcitabina en la farmacocinética de Erloter ni de Erloter en la farmacocinética de gemcitabina.

Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal alto pueden alterar la solubilidad de Erloter y reducir su biodisponibilidad. Es poco probable que aumentar la dosis de Erloter cuando se coadministra con dichos agentes compense la pérdida de exposición. La coadministración de Erloter con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de Erloter en un 46%. Debido a que los inhibidores de la bomba, afectan el pH del tracto gastrointestinal por un período prolongado, el retiro de su administración puede no eliminar la interacción. En lo posible, el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones con Erloter debe evitarse. La coadministración de Erloter con 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H₂, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de erlotinib en un 33%.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Cuando se administró Erloter con 150 mg de ranitidina dos veces por día (al menos 10 horas después de la dosis nocturna de ranitidina y 2 horas antes de la dosis matutina de ranitidina), el área bajo la curva (ABC) de Erloter disminuyó un 15%. Si se requiere tratar a los pacientes con un antagonista del receptor de H₂, como ranitidina, debe utilizarse de manera escalonada. Erloter debe tomarse una vez por día, 10 horas después de una dosis de un antagonista del receptor de H₂, y al menos 2 horas antes de la siguiente dosis. A pesar de que el efecto de antiácidos en la farmacocinética de Erloter no ha sido evaluado, la dosis de antiácidos y la dosis de Erloter deben separarse por varias horas, en caso de ser necesario un antiácido (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

En pacientes tratados con Erloter se ha notificado interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo warfarina, que condujo a un aumento del Índice Normalizado Internacional (INR) y episodios de 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 INR (véase *Precauciones y Advertencias*).

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

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 no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de seguridad de Erloter se basa en más de 1.200 pacientes con cáncer que recibieron el medicamento en monoterapia, más de 300 pacientes que recibieron 100 o 150 mg de Erloter más gemcitabina y 1.228 pacientes que recibieron Erloter simultáneamente con otras quimioterapias. Se reportaron casos graves, incluyendo eventos fatales, en pacientes que recibieron Erloter para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de páncreas u otros tumores sólidos avanzados (véanse *Precauciones y advertencias; y Posología y formas de administración, Modificaciones de dosis*).


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



Experiencia en ensayos clínicos

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Estudio en CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR

En un estudio abierto, fase 3 aleatorizado (ML20650) conducido en 154 pacientes, fue evaluada la seguridad de Erloter como tratamiento de primera línea en 75 pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR; no se observó ninguna señal nueva de seguridad en estos pacientes.

Las reacciones adversas a la droga (RADs) más frecuentemente vistas en los pacientes tratados con Erloter en el estudio 20650 fueron: erupción cutánea y diarrea (en todos los grados 80% y 57% respectivamente), la mayoría fueron Grado 1/2 en severidad y manejables sin intervención. La erupción cutánea y la diarrea Grado 3 ocurrió en 9% y 4% de los pacientes respectivamente. No se observó erupción cutánea ni diarrea Grado 4. Tanto la erupción cutánea como la diarrea resultaron en la discontinuación de Erloter en el 1% de los pacientes. Las modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por erupción cutánea y diarrea fueron necesarias en 11% y 7% de los pacientes respectivamente.

Estudio de mantenimiento

En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas según el grado NCI-CTC (versión 3.0) que, independientemente de la relación de causalidad, se observaron en por lo menos 3% de los pacientes tratados con Erloter como monoterapia a una dosis de 150 mg y con una frecuencia al 3% mayor que en el grupo de placebo en el estudio aleatorizado de mantenimiento.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron la dosis de 150 mg de Erloter como monoterapia fueron erupción cutánea y diarrea. Se observaron erupción cutánea y diarrea, grado 3/4 en 6,0% y 1,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con Erloter. El 1,2% y 0,5% de los pacientes tratados con Erloter discontinuaron el estudio por erupción cutánea o diarrea, respectivamente. La reducción o interrupción de la dosis fue necesaria para la erupción cutánea o diarrea en 5,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes tratados con Erloter que desarrollaron erupción cutánea, el comienzo se produjo dentro de las dos semanas en el 66% y dentro de un mes en el 81%.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Tabla 7. Estudio de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas: reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 3\%$) únicamente en el grupo de tratamiento con Erloter en comparación al grupo de tratamiento con placebo y en $\geq 3\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con Erloter. Erloter N = 433				Placebo N = 445		
Grado de NCI CTC	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Término preferido MedDRA *	%	%	%	%	%	%
Erupción cutánea	49,2	6,0	0	5,8	0	0
Diarrea	20,3	1,8	0	4,5	0	0
Fatiga	9,0	1,8	0	5,8	1,1	0
Anorexia	9,2	< 1	0	4,9	< 1	0
Prurito	7,4	< 1	0	2,7	0	0
Acné	6,2	< 1	0	0	0	0
Dermatiti s acneiforme	4,6	< 1	0	1,1	0	0
Sequedad de la piel	4,4	0	0	< 1	0	0
Pérdida de peso	3,9	< 1	0	< 1	0	0
Paroniqui a	3,9	< 1	0	0	0	0


 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

6627



SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido informes de sobredosificación de Erloter durante los estudios clínicos.

No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, detener la administración de Erloter y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de la función hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital
A. Posadas - Tel: (011) 4664-6648 y 4668-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Erloter 100 mg y Erloter 150 mg: Envases con 30 comprimidos recubiertos.

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en : Laboratorio Eczane S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico/M.N. 14.749

6627



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ERLOTÉR
ERLOTINIB 100 mg y 150 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

COMPOSICION:

Cada comprimido contiene:

	100,00 mg	150,00 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	100,00 mg	150,00 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	286,00 mg	429,00 mg
Celulosa microcristalina	86,00 mg	129,00 mg
Almidón glicolato de sodio	18,00 mg	27,00 mg
Povidona	6,00 mg	9,00 mg
Laurilsulfato de sodio	4,00 mg	6,00 mg
Estearato de Magnesio	6,00 mg	9,00 mg
Opadry	14,00 mg	21,00 mg

¿QUE ES ERLOTÉR Y PARA QUE SE UTILIZA?

Erloter es un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico/ receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR también conocido como HER1) que contiene el principio activo erlotinib. Erloter inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas.


Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.744

6627



Erloter se utiliza para tratar:

- el tratamiento de primera línea 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 Erloter está indicada para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos*).
- La monoterapia con Erloter 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

¿QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ERLOTER?

Erloter únicamente le será recetado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer. Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en éste prospecto. Si tiene dudas sobre Erloter o sobre el motivo por el que se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico. No tome Erloter si es alérgico a alguno de sus componentes

Precauciones y Advertencias

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Erloter:

-Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en su sangre (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina o Hipérico (Hierba de San Juan). En algunos casos, estos fármacos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de Erloter y, por lo tanto, su médico necesitará ajustar la dosis. Además, se debe evitar el tratamiento con estos medicamento mientras esté tomando Erloter.

- Si toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombosis o coágulos, por ejemplo, warfina), ya que Erloter puede predisponer a la ocurrencia de hemorragias. Además, su médico le realizará algunos análisis de sangre en forma regular.

- Si está tomando estatinas (medicamentos que disminuye el nivel de colesterol en sangre), dado que Erloter puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, puede llevar a degradación muscular (rabdomiólisis) con una subsecuente alteración de la función renal.

-Si usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas oculares, como ojos muy secos, inflamación de la parte visible del ojo (conjuntiva y/o córnea) o antecedentes de úlceras corneales.


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.M. 14.749

**Informe a su médico:**

-Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada con tos y/o fiebre, ya que de ser así, posiblemente su médico tenga que indicarle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con Erloter.

-Si tiene diarrea, ya que su médico posiblemente le indique un antidiarreico (por ejemplo, loperamida).

-Si tiene diarrea persistente o intensa, náuseas, pérdida del apetito o vómitos, comuníquese inmediatamente con su médico, porque posiblemente deba interrumpir la administración de Erloter y recibir tratamiento hospitalario.

-Si tiene dolor agudo en el abdomen, aparición de ampollas o descamación grave de la piel, probablemente su médico deba interrumpir o suspender definitivamente su tratamiento.

-Si presenta empeoramiento de un trastorno ocular previo o enrojecimiento agudo en los ojos, o mayor lagrimeo, visión borrosa y/o rechazo a la luz, consulte inmediatamente con su médico porque puede necesitar tratamiento urgente.

-Si también está tomando un medicamento para disminuir el colesterol (estatina) y sufre de dolor muscular espontáneo o a la compresión inexplicable, pérdida de la fuerza o calambres, su médico posiblemente deba interrumpir o suspender definitivamente su tratamiento.

Enfermedad del hígado o riñón.

Se desconoce si Erloter tiene un efecto enadecuado en caso de que su hígado o sus riñones no funcionen normalmente, No se recomienda el tratamiento con este medicamento si tiene una enfermedad hepática grave o una afección renal grave.

Trastorno de la glucuronidación, como el Síndrome de Gilbert.

Si tiene un trastorno de la glucuronidación (en general con aumento de la bilirrubina), como el Síndrome de Gilbert, su médico deberá saberlo a la hora de indicar Erloter.

Pacientes fumadores

Es recomendable que deje de fumar si está en tratamiento con Erloter, ya que al fumar puede disminuir la cantidad de este medicamento en la sangre (y por lo tanto su actividad)

Niños y adolescentes

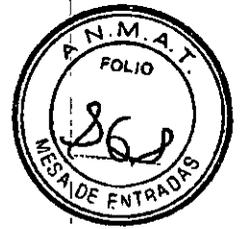
Erloter no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el tratamiento con este medicamento en pacientes pediátricos.

Uso de Erloter con otros medicamento.

Informe a su médico acerca de todo medicamento que esté recibiendo en la actualidad o que lo haya recibido recientemente, así como cualquier otro producto que otro profesional le indique durante el tratamiento con Erloter.



Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



-Diarrea y vómitos (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes o más). La diarrea grave y persistente puede hacer que disminuya el potasio en sangre y se altere la función renal, especialmente si usted está siendo tratado con agentes quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se agrave la diarrea o que ésta sea persistente, contacte inmediatamente a su médico, ya que puede necesitar que se le administre tratamiento hospitalario.

-Irritación de ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis (puede afectar a 1 de cada 10 pacientes o más) y queratitis (puede afectar a 1 de cada 10 pacientes).

-Cierta forma de irritación pulmonar denominada "enfermedad pulmonar intersticial" (poco frecuente: puede afectar a 1 de cada 100 pacientes). Esta afección puede estar también relacionada con el envase natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada con tos y/o fiebre, contacte inmediatamente a su médico, ya que de ser así, posiblemente su médico tenga que indicarle otro tratamiento e interrumpir la administración de Eroter.

-Se han informado casos raros de insuficiencia hepática (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes). Si los análisis de sangre indican cambios graves en la función hepática, su médico posiblemente deba interrumpir su tratamiento.

A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia.

Muy frecuentes (Pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes o más)

-Erupciones cutáneas que pueden aparecer o empeorar en zonas expuestas al sol. Si se expone al sol, es aconsejable cubrirse con ropa adecuada y/o usar protección solar (por ejemplo, protectores solares que contengan minerales).

- Infección
- Pérdida de apetito y de peso.
- Depresión.
- Cefalea, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades.
- Dificultad para respirar, tos.
- Náuseas
- Irritación bucal
- Dolor de estómago, dispepsia y flatulencia.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para comprobar la función hepática.
- Picazón, sequedad en la piel y alopecia.
- Cansancio, fiebre, rigidez.

Frecuentes (Pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes).

- Hemorragias nasales.
- Hemorragias estomacales o intestinales.
- Reacciones inflamatorias alrededor de las uñas.
- Infección en los folículos capilares.
- Acné.
- Fisuras en la piel.


 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes).

- Cambio en el crecimiento de las pestañas.
- Excesiva presencia de pelo corporal y facial con un patrón de distribución masculino.
- Cambio en las cejas.
- Uñas quebradizas y desprendidas.

Raras(Pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Dolor y enrojecimiento u hormigueo de las manos y/o pies (Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)

Muy raras(Pueden afectar a 1 de cada 10.000 pacientes)

- Ulteración o perforación de córnea.
- Ampollas o descamación grave de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson.)

¿QUE DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACION?

No ha habido informes de sobredosificación de Erloter durante los estudios clínicos. No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, detener la administración de Erloter y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de la función hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

6627



PRESENTACIÓN

Erloter 100 mg y Erloter 150 mg: Envases con 30 comprimidos recubiertos.

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

¿COMO DEBO CONSERVAR ERLOTER?

Mantener este medicamento fuera del alcance y la vista de los niños.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster.

Conservar a temperatura ambiente controlada menor a 30°C. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (consulte a su médico al respecto)

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448 – Quilmes – Bs.As.- Rep. Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado n°

Fecha de última revisión:/...../.....


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013072-12-6

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6627**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ERLOTER.

Nombre/s genérico/s: ERLOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ERLOTER.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ERLOTINIB ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON MUTACIONES ACTIVADORAS DEL EGFR (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO). LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO PROGRESO LUEGO DE 4 CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA A BASE DE PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN PREVIO DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS DE DOS ENSAYOS CLINICOS DE FASE 3 ALEATORIZADOS MULTICENTRICOS CONTROLADOS CON PLACEBO, LLEVADOS A CABO EN PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CPCNP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO NO DEMOSTRARON BENEFICIOS CLINICOS CON LA ADMINISTRACIÓN SIMULTANEA DE ERLOTINIB Y QUIMIOTERAPIA A BASE DE PLATINO (CARBOPLATINO PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) POR LO TANTO SU USO NO SE RECOMIENDA EN ESTOS CASOS. CANCER DE PANCREAS: ERLOTINIB EN COMBINACIÓN CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER DE PANCREAS LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE O METASTÁSICO.

Concentración/es: 100 mg DE ERLOTINIB.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLLOTINIB 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, POVIDONA 6 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 86 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 18 mg, OPADRY 14 mg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 286 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS..

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ERLOTER.

Clasificación ATC: L01XE03.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS: ERIOTINIB ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON MUTACIONES ACTIVADORAS DEL EGFR (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO). LA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, CUYA ENFERMEDAD NO PROGRESO LUEGO DE 4 CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA A BASE DE PLATINO. LA MONOTERAPIA CON ERLOTINIB ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DEL FRACASO DE POR LO MENOS UN REGIMEN PREVIO DE QUIMIOTERAPIA. LOS RESULTADOS DE DOS ENSAYOS CLINICOS DE FASE 3 ALEATORIZADOS MULTICENTRICOS CONTROLADOS CON PLACEBO, LLEVADOS A CABO, EN PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CPCNP LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO NO DEMOSTRARON BENEFICIOS CLINICOS CON LA ADMINISTRACIÓN SIMULTANEA DE ERLOTINIB Y QUIMIOTERAPIA A BASE DE PLATINO (CARBOPLATINO PACLITAXEL O GEMCITABINA Y CISPLATINO) POR LO TANTO SU USO NO SE RECOMIENDA EN ESTOS CASOS. CANCER DE PANCREAS: ERLOTINIB EN COMBINACIÓN CON GEMCITABINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER DE PANCREAS LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE O METASTÁSICO.

Concentración/es: 150 mg DE ERLOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ERLOTINIB 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg, POVIDONA 9 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 129 mg, ALMIDON GLICOLATO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DE SODIO 27 mg, OPADRY 21 mg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 429 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado N°

57764, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
18 AGO 2015 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir

de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6627**

M


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.