



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12447-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 6 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000011-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000011-17-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial POSTEP y nombre/s genérico/s ERLOTINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOPROFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 18/09/2017 09:33:43, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 15/06/2017 10:11:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 19/01/2017 07:25:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 19/01/2017 07:25:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 19/01/2017 07:25:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 15/06/2017 10:11:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 15/06/2017 10:11:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 15/06/2017 10:11:07.

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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 correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma BIOPROFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 18/09/2017 09:33:43 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales.

Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000011-17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.12.06 09:32:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.06 09:32:40 -0300'

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

POSTEP®
ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿Qué es Postep® (erlotinib) y para que se utiliza?

POSTEP® contiene el principio activo erlotinib. **POSTEP®** es un medicamento utilizado para tratar el cáncer y actúa impidiendo la actividad de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se sabe que esta proteína está implicada en el crecimiento y propagación de las células tumorales.

POSTEP® está indicado para adultos. Le pueden recetar este medicamento si padece cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estado avanzado; como tratamiento inicial o como tratamiento si su enfermedad permanece prácticamente sin cambios tras la quimioterapia inicial, ya que sus células cancerígenas presentan mutaciones específicas en el EGFR; o bien si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenar su enfermedad.

Le pueden recetar también este medicamento en combinación con otro tratamiento denominado gemcitabina si padece cáncer de páncreas en un estado metastásico.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

POSTEP® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamientos oncológicos. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico, aún si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

No debe recibir este medicamento si:

Es alérgico a erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Para asegurarse que POSTEP® es seguro para usted, informe a su médico si:

- Tiene de pronto dificultad para respirar asociada con tos y/o fiebre ya que, si es así, su médico posiblemente tenga que darle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con **POSTEP®**.
- Tiene diarrea, ya que su médico posiblemente tenga que darle un antidiarreico (por ejemplo, loperamida).
- Tiene diarrea persistente o grave, náuseas, pérdida de apetito o vómitos ya que su médico posiblemente deba interrumpir la administración de **POSTEP®** y tener que tratarle a usted en el hospital.
- Tiene dolor agudo en el abdomen, ampollas o descamación grave de la piel. Su médico puede tener que interrumpir o poner fin a su tratamiento.
- Presenta empeoramiento de un trastorno ocular previo o enrojecimiento agudo y/o dolor en los ojos, mayor lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, por favor informe a su médico o enfermera inmediatamente ya que puede necesitar tratamiento urgente.
- Está tomando una estatina (medicamento para disminuir el colesterol) y sufre dolor muscular inexplicable, dolor con la palpación, debilidad o calambres. Su médico probablemente deba interrumpir o suspender su tratamiento.

Para asegurarse que Postep® es seguro para usted, informe a su médico si:

. **Tiene alguna enfermedad del hígado o riñón** (No se sabe si erlotinib tiene un efecto diferente 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 enfermedad renal grave).

. **Tiene algún trastorno de la glucuronidación, como ser el síndrome de Gilbert**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Consulte a su médico antes de empezar a tomar POSTEP® si:**

- Está tomando otros medicamentos como ser ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina, Hipérico (Hierba de San Juan) o inhibidores del proteasoma),. En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de **POSTEP®** y, por tanto, su médico necesitaría ajustar su tratamiento. Su médico debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando **POSTEP®**.
- Toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombosis o coágulos, por ej. warfarina) ya que el erlotinib puede

hacerlo más propenso a sufrir hemorragias. Su médico, necesitará hacerle algunos análisis de sangre de forma regular.

- Toma estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), puesto que el erlotinib puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiólisis) provocando daño en el riñón.
- Usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas en el ojo como ojos muy secos, inflamación de la parte frontal del ojo (córnea) o antecedentes de úlceras que comprenden la parte frontal del ojo.

Fumadores

Es recomendable que deje de fumar si está siendo tratado con erlotinib ya que fumar puede disminuir la cantidad de este medicamento en la sangre.

Niños y adolescentes

Erlotinib no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el tratamiento con este medicamento en niños y adolescentes.

Toma de POSTEP® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Información importante sobre los ingredientes de POSTEP®

POSTEP® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar éste medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Evite quedar embarazada mientras tome **POSTEP®**. Si está en condiciones de quedar embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante por lo menos 2 semanas después de la toma del último comprimido de **POSTEP®**.

Si queda embarazada mientras toma **POSTEP®**, informe a su médico inmediatamente ya que él decidirá la conveniencia o no de continuar con el tratamiento.

No debe amamantar a su bebé si está tomando **POSTEP®**.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de estarlo, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los posibles efectos de **POSTEP®** sobre la capacidad de conducir y usar máquinas pero es muy improbable que su tratamiento afecte a esta capacidad.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico le ha prescrito **POSTEP®** dado que usted padece una condición seria. Erlotinib le puede ayudar a tratar esa condición.

¿Cómo se administra POSTEP®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

La dosis recomendada es un comprimido de **POSTEP®** 150 mg cada día si padece cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En caso que usted padezca cáncer de páncreas metastásico, la dosis recomendada es un comprimido de **POSTEP®** 100 mg cada día. **POSTEP®** se utiliza en combinación con gemcitabina. Su médico puede ajustar su dosis en intervalos de 50 mg. Por esta razón, **POSTEP®** está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg para ajustar los diferentes regímenes de dosis

¿Cómo y cuándo tomar POSTEP®?

El comprimido debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de haber ingerido alimentos, no tome nunca **POSTEP®** con alimentos.

¿Qué sucede si me salteo una dosis?

Si olvida tomar una o más dosis de **POSTEP®**, contacte tan pronto como pueda a su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

¿Qué pasa si toma más POSTEP® del que debe?

Contacte inmediatamente a su médico.

Puede que tenga un aumento de los efectos adversos y su médico tenga que interrumpir su tratamiento.

¿Durante cuánto tiempo debo tomar el medicamento?

Es importante tomar **POSTEP®** todos los días y durante todo el tiempo que su médico se lo recete.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

¿Qué debo evitar mientras recibo erlotinib (Postep®)?

Debe evitar fumar.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, **POSTEP®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si tiene alguno de los efectos adversos mencionados, contacte con su médico tan pronto como sea posible. En algunos casos, su médico deba

probablemente interrumpir o suspender en forma definitiva el tratamiento con **POSTEP®**.

- Diarrea y vómitos (muy frecuentes: puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes). 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 otros agentes quimioterápicos al mismo tiempo. En caso que se agrave la diarrea o que ésta sea persistente, contacte a su médico inmediatamente ya que puede necesitar que se le administre un tratamiento en el hospital.
- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis (muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) y queratitis (frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes).
- Cierta forma de irritación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial. Esta enfermedad puede también estar relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si de pronto tiene síntomas como dificultad para respirar asociada con tos y/o fiebre, contacte inmediatamente a su médico ya que podría sufrir esta enfermedad. Su médico podría decidir interrumpir permanentemente su tratamiento con **POSTEP®**.
- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes). Si tiene dolor abdominal intenso informe a su médico. Informe también a su médico si previamente ha tenido una úlcera péptica o enfermedad diverticular, ya que esto puede aumentar el riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales.
- En raros casos se observó falla hepática (raro: puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes). Si sus análisis de sangre indican cambios graves en su función hepática, su médico puede necesitar interrumpir su tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Erupciones cutáneas que pueden aparecer o empeorar en zonas expuestas al sol. Si se expone al sol, sería aconsejable que utilizara ropa para protegerse y/o usar protector solar
- Infección
- Pérdida de apetito, pérdida de peso
- Depresión
- Dolor de cabeza, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades
- Dificultad al respirar, tos
- Náuseas
- Irritación de la boca
- Dolor de estómago, indigestión y flatulencia
- Resultados anormales en los análisis de sangre realizados para comprobar la función del hígado.
- Picores, sequedad en la piel y pérdida de pelo
- Cansancio, fiebre, rigidez

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hemorragias en la nariz
- Hemorragias en el estómago o en el intestino
- Reacciones inflamatorias alrededor de la uña
- Infección de los folículos del pelo
- Acné
- Grietas en la piel (fisuras en la piel)
- Función renal reducida (cuando se da fuera de las indicaciones aprobadas en combinación con la quimioterapia)

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

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

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

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

Efectos adversos muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Casos de ulceración o perforación de la córnea
- Ampollas o descamación grave de la piel (indicativo de síndrome de Stevens-Johnson)
- Inflamación de la zona coloreada del ojo (iris)

RECORDATORIO

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

PRESENTACIONES

POSTEP® 25 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

POSTEP® 100 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

POSTEP® 150 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto,

informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

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

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

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

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

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

Código:

Fecha de última revisión:

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097



PROYECTO DE PROSPECTO

POSTEP®
ERLOTINIB 25 mg, 100 mg y 150 mg.
Comprimidos recubiertos

 Industria Argentina
 Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

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

*Componente del Opadry II blanco

ACCIÓN TERAPÉUTICA

 Agente antineoplásico inhibidor de la tirosina quinasa.
 Código ATC: L01XE03

INDICACIONES
Cáncer de pulmón de células no pequeñas

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

La monoterapia con **POSTEP®** está indicada para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino.

La monoterapia con **POSTEP®** está indicada para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de por lo menos un régimen previo de quimioterapia.

Resultados de ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, multicéntricos, controlados, llevados a cabo en primera línea en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no demostraron beneficios clínicos con la administración concurrente de erlotinib y quimioterapia a base de

platino (carboplatino y paclitaxel o gemcitabina y cisplatino); por lo tanto, no se recomienda su uso en estos casos.

No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores con expresión negativa para el EGFR por diagnóstico inmuno histoquímico (IHQ).

Cáncer de páncreas

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

En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de supervivencia.

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba **POSTEP®**.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico / receptor humano epidérmico tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1). Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR. Este se expresa tanto en la superficie de las células normales como en las cancerosas. En modelos experimentales, la inhibición de la fosfotirosina quinasa del 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 antiapoptóticas y proliferativas. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutaciones activadoras del EGFR se atribuye a la estrecha unión de erlotinib al sitio del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señalización, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la vía intrínseca de la apoptosis. Se observa regresión tumoral en modelos murinos de expresión forzada de estas mutaciones activadoras del EGFR.

Farmacocinética

Exposición

Luego de la administración de 150 mg de erlotinib, en estado estable, la media de tiempo para alcanzar las C_{max} es de aproximadamente 4 horas, con concentraciones plasmáticas máximas medianas alcanzadas de 1,995 ng/ml. Con anterioridad a la próxima dosis a las 24 horas, las concentraciones plasmáticas mínimas medianas son 1,238 ng/ml. La media del ABC lograda durante el intervalo de dosis en estado estable es de 41,300 mcg.hr/ml.

Absorción

Luego de la administración oral, la C_{max} de erlotinib se obtiene aproximadamente a las cuatro horas. En un ensayo con voluntarios sanos, se pudo estimar que la biodisponibilidad absoluta es del 59%.

Distribución

Aproximadamente el 59% de erlotinib se absorbe después de su administración por vía oral, asimismo, se observó un aumento sustancial de la biodisponibilidad cuando se administra en forma conjunta con la ingesta de alimentos, llegando casi hasta el 100%.

Erlotinib tiene un volumen medio aparente de distribución de 232 litros y se distribuye dentro del tejido tumoral en seres humanos. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1 (AAG).

Metabolismo

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

Se han identificado tres vías metabólicas principales:

1. O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos;
2. oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico e
3. hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno.

Los principales metabolitos son el OSI-420 y el OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, éstos tuvieron una potencia comparable a erlotinib en ensayos no clínicos *in vitro* y en modelos tumorales *in vivo*. Estos metabolitos están presentes en el plasma en niveles < 10 % de erlotinib y muestran una farmacocinética similar a la de erlotinib.

Eliminación

Erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (> 90%) y una pequeña cantidad por vía renal (aproximadamente el 9%). Menos del 2% de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. El aclaramiento medio aparente es de 4,47 litros/hora con una vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo en alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7 - 8 días aproximadamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y edad, sexo y raza. Los factores de los pacientes que se correlacionan con la farmacocinética de erlotinib fueron la bilirrubina total sérica, AAG y tabaquismo en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de la bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una disminución del aclaramiento de erlotinib. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores tuvieron un índice aumentado de aclaramiento de creatinina. Teniendo en cuenta los resultados de estudios farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejan de fumar mientras estén en tratamiento con erlotinib, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse disminuidas.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide aumento la exposición aproximadamente en un 11%.

Se llevó a cabo un segundo análisis farmacocinético poblacional incorporando los datos de erlotinib obtenidos de 204 pacientes con cáncer de páncreas que fueron tratados con erlotinib y gemcitabina. Este análisis demostró que las covariables que afectan al aclaramiento de erlotinib en los pacientes del estudio pancreático eran muy similares a las observadas en el análisis farmacocinético previo en monoterapia. No se han identificado nuevos efectos de covariables. La coadministración de gemcitabina no tuvo efecto en el aclaramiento de erlotinib.

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de erlotinib en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

Erlotinib y sus metabolitos no se excretan significativamente por vía renal, ya que, menos del 9% de una dosis única es eliminada por orina. En análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó una relación específica entre el aclaramiento de erlotinib y el de creatinina, pero no hay datos disponibles en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

Erlotinib se elimina principalmente por el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child - Pugh 7 - 9) la media geométrica del ABC_{0-t} y la C_{max} de erlotinib fue de 27.000 ng.h/ml y 805 ng/ml, respectivamente, en comparación con 29.300 ng.h/ml y 1.090 ng/ml en pacientes con buena función hepática, incluyendo pacientes con cáncer de hígado primario o metástasis hepáticas. Aunque la C_{max} fue más baja en forma estadísticamente

significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se considero que esta diferencia no era clínicamente relevante. No existen datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de erlotinib. En análisis farmacocinéticos poblacionales, el aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asoció con un índice de aclaramiento de erlotinib más lento.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Previo al inicio de la terapia con **POSTEP®** deberá realizarse el análisis para las mutaciones activadoras del EGFR en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico sin tratamiento previo.

La dosis diaria recomendada de **POSTEP®** es de 150 mg y se debe tomar, por lo menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable. No existen evidencias de que el tratamiento produzca beneficios terapéuticos una vez detectada la progresión de enfermedad.

Pacientes con cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de **POSTEP®** es de 100 mg y se debe tomar, por lo menos, en combinación con gemcitabina, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.

El tratamiento deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o mientras no se presente toxicidad inaceptable. En los pacientes que no desarrollen erupción cutánea dentro de las primeras 4 - 8 semanas de tratamiento deberá evaluarse la prosecución de la terapia con **POSTEP®**.

Modificación de la dosis

Cuando sea necesaria una disminución de la dosis de **POSTEP®**, la misma debe disminuirse en fracciones de 50 mg.

El uso concurrente de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes pediátricos

No se estableció la seguridad y eficacia de erlotinib en las indicaciones aprobadas en pacientes menores de 18 años. No está recomendado su uso en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). Según datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se

recomienda el uso de **POSTEP®** en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh 7 - 9) en comparación con la de aquellos con buena función hepática, se deberá tener precaución cuando se administre **POSTEP®** a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o interrumpir la administración de **POSTEP®**. La seguridad y eficacia de erlotinib no fue estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (ASAT y ALAT > 5 VSN), razón por la cual no se aconseja usar **POSTEP®** en pacientes con esta patología.

Pacientes fumadores

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Evaluación del estado mutacional del EGFR

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

Pacientes fumadores

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Se reportaron con el uso de erlotinib casos (infrecuentes) de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), en algunos pacientes con desenlace fatal, con diagnóstico de CPNCP, cáncer de páncreas u otros tumores sólidos en

estadio avanzado. En los estudios aleatorios de agente único para CPNCP la incidencia de casos de EPI en pacientes tratados con erlotinib como en los que recibieron placebo fue del 0,8%.

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

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

Los diagnósticos de pacientes que se sospecha padecen la enfermedad tipo EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad intersticial pulmonar, bronquitis obliterativa, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto, alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días después de iniciar el tratamiento con erlotinib hasta varios meses desde el inicio de este. En los ensayos sobre cáncer pulmonar, la mayoría de los casos se asociaron con factores que confundían o influían sobre el diagnóstico, tales como la quimioterapia anterior o concomitante, radioterapia previa, enfermedad pulmonar parenquimatosa preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

Se observó una mayor incidencia de EPI entre los pacientes de origen japonés (aproximadamente en el 5% con una tasa de mortalidad del 1,5%).

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

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal

Se ha observado diarrea (incluyendo casos muy raros de muerte) en aproximadamente el 50% de los pacientes en tratamiento con erlotinib. La diarrea moderada o grave debe ser tratada, por ejemplo, con loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una disminución de la dosis. En los ensayos clínicos, las dosis fueron disminuidas en fracciones de 50 mg. No se han investigado reducciones de dosis en fracciones de 25 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos, asociados con deshidratación, el tratamiento con **POSTEP®** debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación.

En casos raros, se ha observado hipocalcemia e insuficiencia renal (incluso muertes). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación grave debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con erlotinib deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía IV a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos con factores de riesgo agravantes (especialmente quimioterapia y otra medicación concomitante, síntomas o enfermedades, u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Además, en aquellos con riesgo de deshidratación, se deberá monitorear la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, insuficiencia hepática

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

Perforación gastrointestinal

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

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel

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

Trastornos oculares

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

Interacciones con otros medicamentos

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

Otras formas de interacción

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

Lactosa

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Embarazo

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Erlotinib y otros sustratos del CYP

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

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

ejemplo, fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan reacciones adversas relacionadas con erlotinib, su dosis puede reducirse.

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

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

En seres humanos, erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromo hepáticos, principalmente por CYP3A4, y en menor medida por CYP1A2. También, contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de las mismas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de erlotinib y aumentan la concentración plasmática de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib con ketoconazol (200 mg vía oral dos veces por día durante 5 días), un potente inhibidor del CYP3A4, condujo a un aumento de la exposición a erlotinib (86% del ABC y 69% de la C_{max}). Debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ejemplo, antifúngicos azoles (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritoromicina. Si es necesario se deberá disminuir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib y rifampicina (600 mg vía oral una vez por día durante 7 días), un inductor potente del CYP3A4, produjo una disminución de un 69% de la mediana del ABC de erlotinib. La coadministración de rifampicina con una sola dosis de erlotinib de 450 mg llevó a una exposición media de erlotinib (ABC) del 57,5% de la resultante después de una sola dosis de erlotinib de 150 mg sin rifampicina. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de erlotinib con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de erlotinib con inductores potentes del CYP3A4, tales como rifampicina, siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente (incluyendo función renal y hepática y los

electrolitos séricos) y si esta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento de 450 mg con un seguimiento exhaustivo de seguridad. También puede darse una exposición disminuida con otros inductores, como por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o hipérico (*Hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos, evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

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

Erlotinib y estatinas

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

Erlotinib y fumadores

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

Erlotinib e inhibidores de la glicoproteína P

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

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo

tanto, su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó el ABC y la C_{max} de erlotinib en un 46% y 61%, respectivamente. No hubo cambio alguno de T_{max} o de la vida media. La administración concomitante de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H_2 , disminuye la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas (C_{max}) un 33% y 54%, respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de erlotinib compense esta pérdida de exposición cuando se coadministre con tales agentes.

Sin embargo, cuando erlotinib se administró en forma escalonada, 2 horas antes o 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces por día, la exposición de erlotinib (ABC) y las concentraciones máximas, disminuyeron sólo un 15% y 17%, respectivamente. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción, pero esta puede verse afectada produciendo una disminución de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con **POSTEP®**, deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de **POSTEP®**. Si se estima imprescindible el uso de ranitidina, esta debe administrarse en forma escalonada, es decir, se debe tomar **POSTEP®** por lo menos dos horas antes o 10 horas después de la dosis de ranitidina.

Erlotinib y Gemcitabina

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

Erlotinib y carboplatino/paclitaxel

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

Erlotinib y capecitabina

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

Erlotinib e inhibidores del proteasoma

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

Carginogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

En los ensayos clínicos, aleatorios, doble ciego, donde se administro erlotinib en segunda o tercera línea de terapia, las reacciones adversas mas frecuentes fueron: erupción cutánea (75%) y diarrea (54%). La mayoría fueron calificadas grados 1 / 2 y no necesitaron intervención. Se comunicaron erupción cutánea y diarrea grados 3 / 4 en un 9% y 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con erlotinib. El 1% de los pacientes abandonaron el estudio clínico por estos efectos adversos. Fue necesaria la disminución de la dosis en el 6% de los pacientes con erupción cutánea y el 1% de los pacientes con diarrea. En uno de los estudios clínicos, la mediana de tiempo en manifestarse la erupción cutánea fue de 8 días y la de la diarrea de 12 días.

Generalmente, la aparición de erupción cutánea se manifiesta en forma de una erupción eritematosa y papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol se cubran con ropa adecuada y/o utilicen protección solar (por ejemplo, protectores solares que contengan minerales).

En un ensayo pivotal, las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia ($\geq 3\%$) en los pacientes tratados con erlotinib que en el grupo placebo y que ocurren en por lo menos el 10% de los del grupo tratado con erlotinib, están resumidos en la siguiente tabla, en función de los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI - CTCAE).

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos adversos por frecuencia: muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas); frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas); poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas); raro (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas); muy raro (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) incluyendo casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas muy frecuentes.

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

* Infecciones graves con o sin neutropenia, incluidas neumonía, sepsis y celulitis.

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia e insuficiencia renal.

*** Erupción cutánea, incluida dermatitis acneiforme.

En otros dos ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados, controlados contra placebo, llevado a cabo en un total de 1.532 pacientes con CPCNP avanzado, recurrente o metastásico, después de quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino, no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Las reacciones adversas muy frecuentes más observadas en pacientes tratados con erlotinib, en otros estudios clínicos, fueron erupción cutánea y diarrea (como se puede observar en la siguiente tabla). No se observaron erupción cutánea o diarrea de grado 4. El abandono de la terapia por diarrea y erupción cutánea fue muy baja (1% en el caso de diarrea y < 1% en el caso de erupción cutánea). Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o disminuciones) por erupciones cutáneas en un 5,6% y un 8,3% y en el caso de diarrea entre el 2,8% y 3%.

Reacciones adversas según MedDRA	Erlotinib N = 433	Placebo N = 445	Erlotinib N = 322	Placebo N = 319
<i>Erupción cutánea</i>				
Todos los grados	49,2	5,8	39,4	10,0
Grado 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Diarrea</i>				
Todos los grados	20,3	4,5	24,2	4,4
Grado 3	1,8	0	2,5	0,3

En un estudio fase III, abierto, al azar, llevado a cabo en 154 pacientes, la seguridad de erlotinib en primera línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR fue evaluada en 75 pacientes, en los cuales no se registraron nuevas señales de seguridad.

En el mismo estudio, las reacciones adversas más frecuentes fueron erupción cutánea y diarrea (80% y 57%, respectivamente, de cualquier grado). La mayoría fueron grados 1 / 2 y se manejaron sin necesidad de intervención. Se observaron erupción cutánea y diarrea de grado 3 en un 9% y 4% de los pacientes, respectivamente, pero en ningún caso de grado 4. Tanto la erupción cutánea como la diarrea llevaron al abandono del tratamiento con erlotinib en el 1% de los pacientes. Se necesitaron modificaciones de la dosis (interrupciones o disminuciones) por la erupción cutánea y la diarrea en el 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Cáncer de páncreas

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en un ensayo pivotal en pacientes con cáncer de páncreas tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina, fueron fatiga, erupción cutánea y diarrea. En el grupo tratado con erlotinib y gemcitabina se registró erupción cutánea grados 3 / 4 y diarrea en un 5% de los pacientes. La mediana del tiempo de aparición de erupción cutánea y diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. Ambas manifestaciones provocaron la disminución de las dosis en un 2%

de los pacientes y ocasionaron la interrupción del ensayo en hasta el 1% de los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina.

En otro estudio clínico, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia (> 3%) en el grupo de pacientes tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina, se resumen en la siguiente tabla, siguiendo los Criterios de Clasificación por Grados de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE)

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos adversos por frecuencia: muy frecuente; frecuente; poco frecuente; raro; muy raros, incluyendo casos aislados.

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

Reacciones adversas muy frecuentes observadas en el ensayo clínico.

Clasificación por órganos y sistemas	Erlotinib + gemcitabina (100 mg/m ²) n = 259			Placebo + gemcitabina (100 mg/m ²) n = 256		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
<i>Total de pacientes con cualquier reacción adversa</i>	99	48	22	97	48	16
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i> Pérdida de peso	39	2	0	29	< 1	0
<i>Trastornos psiquiátricos</i> Depresión	19	2	0	14	< 1	0
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> Neuropatía Cefalea	13 15	1 < 1	< 1 0	10 10	< 1 0	0 0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i> Tos	16	0	0	11	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Diarrea** Estomatitis Dispepsia Flatulencia	48 22 17 13	5 < 1 < 1 0	< 1 0 0 0	36 12 13 9	2 0 < 1 < 1	0 0 0 0
<i>Trastornos de la piel y</i>						

<i>tejidos subcutáneos</i>						
Erupción cutánea***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Fiebre	36	3	0	30	4	0
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

* Las infecciones, con o sin neutropenia, incluidas neumonía, sepsis y celulitis.

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia e insuficiencia renal.

*** Erupción cutánea, incluida dermatitis acneiforme.

Otras observaciones

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

Se han verificado reacciones adversas en pacientes tratados con erlotinib como monoterapia y en aquellos tratados con erlotinib en combinación con quimioterapia.

Resumen de reacciones adversas por grupo de frecuencia.

Sistema corporal	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos oculares		Queratitis Conjuntivitis ¹	Cambios en las pestañas ²		Perforación de la córnea, ulceración de la córnea, uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial grave ³			
Trastornos gastro intestinales	Diarrea ⁷	Hemorragia gastro intestinal ^{4,7}	Perforación gastro intestinal ⁷		
Trastornos hepato biliares	Anormalidades en las pruebas de función hepática ⁵			Fallo hepático ⁶	
Trastornos de la piel y tejido		Alopecia, piel seca ¹ , paroniquia,	Hirsutismo, cambios en cejas, uñas	Síndrome de eritrodiseptesia palmo-	Síndrome de Stevens-Johnson/

subcutáneo		foliculitis, acné/dermatitis acneiforme, grietas en la piel	quebradizas y sueltas, reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	plantar	necrólisis epidérmica tóxica ⁷
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal ¹	Nefritis ¹ ; proteinuria ¹		

1 Datos de un ensayo clínico

2 Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento y engrosamiento excesivo de las pestañas.

3 Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento del CPNCP u otros tumores sólidos avanzados.

4 En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración concomitante de AINES.

5 Incluyendo niveles aumentados de ALAT, ASAT y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en algunos ensayos. Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas.

6 Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica.

7 Incluye fallecimientos.

Experiencia post comercialización

Trastornos de la piel y anexos

Se comunicaron casos poco frecuentes de cambios en cabello y uñas, en su mayoría no graves, como por ejemplo: hirsutismo, modificaciones en pestañas / cejas y uñas quebradizas y desprendidas.

Además, se informaron casos de uveitis en la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

PRESENTACIONES

POSTEP® 25 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

POSTEP® 100 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
POSTEP® 150 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

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

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

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

Fecha última revisión:

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com


anmat
BIOPROFARMA S.A.
CUIT 30649364040
PRESIDENCIA


anmat
CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ALUMINIO**

**POSTEP®
ERLOTINIB 25 mg**

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma S.A.
Industria Argentina


firma
Digital

ARGOMEDO Andrea Vanina
Apoderada y Co-Directora Técnica
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


anmat
anmat
CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ALUMINIO**

**POSTEP®
ERLOTINIB 100 mg**

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma S.A.
Industria Argentina


firma
Digital

ARGOMEDO Andrea Vanina
Apoderada y Co-Directora Técnica
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


anmat
CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ALUMINIO**

**POSTEP®
ERLOTINIB 150 mg**

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma S.A.
Industria Argentina



ARGOMEDO Andrea Vanina
Apoderada y Co-Directora Técnica
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


anmat
CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ESTUCHE

POSTEP®
ERLOTINIB 25 mg

Comprimidos recubiertos
Vía de Administración oral
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta bajo receta archivada.
Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: Erlotinib (como clorhidrato) 25 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato CD, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Laurilsulfato de sodio, Celulosa microcristalina PH 200, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco (Polivinilalcohol, Dióxido de titanio, PEG/Macrogol, Talco).

Lote: Vencimiento:

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

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

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

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

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BIOPROFARMA S.A.
CUIT 30649364040
PRESIDENCIA



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097



PROYECTO DE ESTUCHE**POSTEP®
ERLOTINIB 100 mg****Comprimidos recubiertos**
Vía de Administración oral
Industria ArgentinaCondición de Expendio: Venta bajo receta archivada.
Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos.**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**Cada comprimido contiene: Erlotinib (como clorhidrato) 100 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato CD, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Laurilsulfato de sodio, Celulosa microcristalina PH 200, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco (Polivinilalcohol, Dióxido de titanio, PEG / Macrogol, Talco).

Lote: Vencimiento:

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

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS****Dirección Técnica:** Pablo G. Contino, Farmacéutico.Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°**BIOPROFARMA S.A.**Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.comCHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**BIOPROFARMA S.A.**
CUIT 30649364040
PRESIDENCIA**CONTINO Pablo Gustavo**
CUIL 20263380097

PROYECTO DE ESTUCHE**POSTEP®
ERLOTINIB 150 mg****Comprimidos recubiertos**

Vía de Administración oral
Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta bajo receta archivada.
Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: Erlotinib (como clorhidrato) 150 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato CD, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Laurilsulfato de sodio, Celulosa microcristalina PH 200, Estearato de magnesio, Opadry II blanco (Polivinilalcohol, Dióxido de titanio, PEG / Macrogol, Talco).

Lote: Vencimiento:

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

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

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

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

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BIOPROFARMA S.A.
CUIT 30649364040
PRESIDENCIA



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097





Buenos Aires, 06 DE DICIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 12447

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58538

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: POSTEP

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ERLOTINIB 150 mg COMO ERLLOTINIB CLORHIDRATO 163,98 mg
--

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 48 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CD 308,52 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 48 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 4,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3 mg CUBIERTA 1
PEG/MACROGOL 2,4 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,8 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC Y FILTRO UV

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Agente antineoplásico inhibidor de la tirosina quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA S.A.	11282/16	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: POSTEP

Nombre Genérico (IFA/s): ERLLOTINIB

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ERLOTINIB 25 mg COMO ERLLOTINIB CLORHIDRATO 27,33 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 8 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CD 51,42 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,5 mg CUBIERTA 1
PEG/MACROGOL 0,4 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,3 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 0,8 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC Y FILTRO UV

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Agente antineoplásico inhibidor de la tirosina quinasa

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA S.A.	11282/16	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: POSTEP

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ERLOTINIB 100 mg COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO 109,32 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 32 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 32 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO CD 205,68 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg NÚCLEO 1 LAURILSULFATO DE SODIO 4 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 3,2 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2 mg CUBIERTA 1 PEG/MACROGOL 1,6 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,2 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC Y FILTRO UV

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Agente antineoplásico inhibidor de la tirosina quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer de pulmón de células no pequeñas POSTEP® está indicado para el tratamiento en primera línea y mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). La monoterapia con POSTEP® está indicada para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad no progresó luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea a base de platino. La monoterapia

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA S.A.	11282/16	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000011-17-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA