



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1036-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 31 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000140-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000140-17-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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 competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 18/12/2017 15:32:28 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-011515-17-3 .

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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

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 ELYP y nombre/s genérico/s ERLOTINIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 10/01/2018 10:30:47, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 10/01/2018 10:30:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 19/12/2017 15:50:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 19/12/2017 15:50:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 19/12/2017 15:50:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 18/01/2018 12:50:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 18/01/2018 12:50:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 18/01/2018 12:50:45 .

ARTICULO 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.

ARTICULO 4º: 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.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma IVAX ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

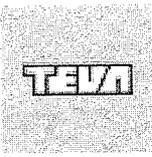
ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000140-17-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.31 09:53:54 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: 2018.01.31 09:54:01 -0300'



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ELYP
Erlotinib
Comprimidos recubiertos
25 mg- 100 mg- 150 mg

Industria Canadiense

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

	25 mg	100 mg	150 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	25,000	100,000	150,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	33,760	135,020	202,480
Lauril sulfato de sodio	1,700	6,800	10,200
Almidón glicolato de sodio	7,650	30,600	45,920
Lactosa monohidrato	12,880	51,500	77,240
Dióxido de silicio coloidal	0,850	3,400	5,120
Estearato de magnesio	0,850	3,400	5,120
Dióxido de Titanio*	0,639	2,550	3,825
Polidextrosa*	0,511	2,040	3,060
Hidroxiopropilmetilcelulosa 3cP*	0,383	1,530	2,295
Hidroxiopropilmetilcelulosa 6cP*	0,329	1,312	1,967
Hidroxiopropilmetilcelulosa 50cP*	0,055	0,218	0,328
Triacetina*	0,160	0,638	0,956
Macrogol*	0,053	0,213	0,319

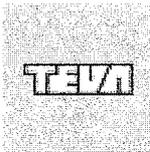
(*)Bajo el nombre comercial Opadry II White Y-22-7719.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

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



¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

ELYP® se receta porque tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas en una etapa avanzada cuando;

- La quimioterapia no ha ayudado a frenar su enfermedad.
- Como tratamiento si su enfermedad permanece prácticamente sin cambios tras la quimioterapia inicial.
- Como tratamiento inicial si sus células cancerígenas poseen una mutación activadora confirmada del Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico tirosina quinasa (EGFR-TK).

Si tiene cáncer de páncreas en una etapa metastásica También puede recetarse ELYP® en combinación con otro medicamento llamado gemcitabina.

Lo que hace:

ELYP® pertenece a un grupo de medicamentos denominado inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico tirosina quinasa que se utilizan para tratar el cáncer. ELYP® previene la actividad de una proteína denominada receptor de factor de crecimiento epidérmico. Esta proteína se sabe que está involucrada en el crecimiento y propagación de células cancerígenas.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR ELYP® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

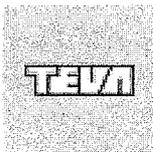
¿Quiénes no deben tomar ELYP®?

No tome ELYP® si es hipertenso o alérgico a Erlotinib o cualquiera de los demás ingredientes de ELYP®.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ELYP®?

Informe a su médico si usted padece:

- Enfermedad del hígado o riñón: No se sabe si ELYP® 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.
- Trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert Si tiene un trastorno de la glucuronidación, como el síndrome de Gilbert, su médico le deberá administrar el tratamiento con ELYP® con precaución.



¿Puedo tomar ELYP® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar ELYP® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

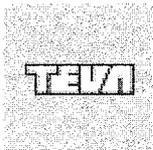
- Otros medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de Erlotinib en su sangre o influir en su efecto (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacino, omeprazol, ranitidina, Hipérico (Hierba de San Juan) o inhibidores del proteasoma), En algunos casos, estos medicamentos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos de ELYP® y, por tanto, su médico necesitaría ajustar su tratamiento. Su médico debe evitar tratarle con estos medicamentos mientras esté tomando ELYP®.
- Si toma anticoagulantes (medicamentos que ayudan a prevenir la aparición de trombosis o coágulos, por ej. warfarina) ya que ELYP® puede hacerle más propenso a sufrir hemorragias. Consulte a su médico, él necesitará hacerle algunos análisis de sangre de forma regular
- Si está tomando estatinas (medicamentos que disminuyen el nivel de colesterol en sangre), puesto que ELYP® puede aumentar el riesgo de problemas musculares relacionados con la estatina que, en raras ocasiones, pueden llevar a degradación muscular (rabdomiolisis) provocando daño en el riñón, consulte a su médico.
- Si usa lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas en el ojo como ojos muy secos, inflamación de la parte frontal del ojo (cornea) o úlceras que comprenden la parte frontal del ojo, informe a su médico.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR ELYP®?

Dosis usual:

Para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas en una etapa avanzada, la dosis usual es de un comprimido de 150 mg cada día y para el tratamiento de cáncer de páncreas la dosis usual es de 100 mg por día en combinación con gemcitabina.



Tome su comprimido de ELYP®:

- al menos 1 hora antes de comer o
- al menos 2 horas después de haber comido.

Su médico puede ajustar su dosis en intervalos de 50 mg.

Trague el comprimido con un vaso de agua.

Siempre tome ELYP® exactamente como se lo indicó su médico. Pregunte a su médico si no está seguro. Este medicamento se le recetó personalmente a usted y no debe ser pasado a otras personas. Este medicamento puede dañarlos, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si no toma una o más dosis de ELYP®, comuníquese con su médico lo antes posible.

No consuma una dosis doble para compensar la dosis individual que se olvidó de tomar.

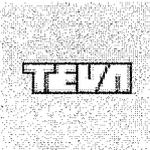
¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de ELYP®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Debe comentar a su médico:

- Si tiene de pronto dificultad para respirar asociada con tos o fiebre ya que, si es así, su médico puede que tenga que darle otros medicamentos e interrumpir su tratamiento con ELYP®.
- Si tiene diarrea ya que su médico puede que tenga que darle un antidiarreico (por ejemplo loperamida).
- De forma inmediata, en caso de que tenga diarrea persistente o grave, náuseas, pérdida de apetito o vómitos ya que su médico puede que tenga que interrumpir la administración de ELYP® y tener que tratarle a usted en el hospital.
- Si 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.



- Si presenta empeoramiento o enrojecimiento agudo y dolor en el ojo, 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 (ver más abajo ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ELYP®?).

- Si también está tomando una estatina y sufre dolor muscular inexplicable, dolor con la palpación, debilidad o calambres. Su médico puede tener que interrumpir o suspender su tratamiento. Ver también sección ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ELYP®?

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

Toma de Erlotinib con los alimentos y bebidas: No tome ELYP® con alimentos.

Embarazo y lactancia: Evite quedarse embarazada mientras tome ELYP® Si puede quedarse embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante, al menos, las 2 semanas siguientes a la toma del último comprimido de ELYP®. Si se queda embarazada mientras toma ELYP® informe a su médico inmediatamente ya que él decidirá la conveniencia o no de que continúe con el tratamiento. No debe dar el pecho a su bebé si está tomando ELYP®. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

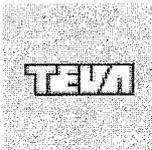
Conducción y uso de máquinas: No se han estudiado los posibles efectos de ELYP® sobre la capacidad de conducir y usar máquinas pero es muy improbable que su tratamiento afecte a esta capacidad.

Hipersensibilidad: ELYP® contiene un azúcar llamado lactosa monohidrato. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar ELYP®.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ELYP®?

Al igual que todos los medicamentos, ELYP® puede tener 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 puede que tenga que reducirle la dosis o interrumpir el tratamiento con ELYP®.



Los efectos adversos más severos incluyen:

- Diarreas y vómitos (muy frecuentes: puede afectar a más de 1 de cada diez personas). La diarrea grave y persistente puede hacer que se disminuya el potasio en sangre y que se disminuya la función de su riñón, especialmente si usted está siendo tratado con otros tratamientos quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se le agrave la diarrea o que ésta sea persistente, contacte con su médico inmediatamente ya que su médico puede necesitar que se le administre un tratamiento en el hospital.
- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis/queratoconjuntivitis y queratitis (frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Forma de irritación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial (poco frecuente en pacientes europeos; frecuentes en pacientes de origen japonés: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas en Europa y hasta a 1 de cada 10 personas en Japón). 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 o fiebre, contacte inmediatamente con su médico ya que podría sufrir esta enfermedad. Su médico podría decidir interrumpir permanentemente su tratamiento con ELYP®.
- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas). 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 fallo hepático (raro: puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas). 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 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 protección solar (por ejemplo que contenga minerales).
- 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.
- Nauseas.
- 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):

- Cambio en 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).

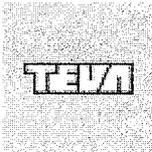
¿CÓMO DEBO CONSERVAR ELYP®?

- Guárdelo en un lugar con temperaturas de entre 15°C - 30°C.
- Manténgalo alejado del alcance de los niños.
- No lo use después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja.

PRESENTACIONES

ELYP 50 mg; 100 mg; 150 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.



Certificado Nro.:

Elaborado en: TEVA Canada Limited. 5691 Main Street Stouffville, Ontario, Canada, L4A 1H5.

Acondicionado en: TEVA Canada Limited. 30 Novopharm Court Toronto, Ontario, Canada, M1B 2K9.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[Logo]



anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia

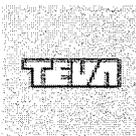


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO

ELYP
Erlotinib
Comprimidos recubiertos
25 mg- 100 mg- 150 mg

Industria Canadiense

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

	25 mg	100 mg	150 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	25,000	100,000	150,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	33,760	135,020	202,480
Lauril sulfato de sodio	1,700	6,800	10,200
Almidón glicolato de sodio	7,650	30,600	45,920
Lactosa monohidrato	12,880	51,500	77,240
Dióxido de silicio coloidal	0,850	3,400	5,120
Estearato de magnesio	0,850	3,400	5,120
Dióxido de Titanio*	0,639	2,550	3,825
Polidextrosa*	0,511	2,040	3,060
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP*	0,383	1,530	2,295
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP*	0,329	1,312	1,967
Hidroxipropilmetilcelulosa 50cP*	0,055	0,218	0,328
Triacetina*	0,160	0,638	0,956
Macrogol*	0,053	0,213	0,319

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II White Y-22-7719.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico (L01XE03)

INDICACIONES

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

ELYP se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia anterior.

ELYP se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado (etapa III b, no susceptible de terapia curativa) o metastásico (etapa IV) con mutaciones activadoras del EGFR.

ELYP también se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen de quimioterapia estándar de primera línea.

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

Cáncer de páncreas

ELYP en combinación con gemcitabina se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Farmacodinamia:

ELYP (Erlotinib, clorhidrato) es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1/receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER1/EGF).

Mecanismo de acción:

El mecanismo de la acción antitumoral clínica de Erlotinib no está completamente caracterizado. Erlotinib inhibe en forma potente la fosforilación intracelular del receptor HER1/EGF. HER1/EGF se expresa en la superficie de células normales y células cancerosas. No se ha caracterizado la especificidad de la inhibición de Erlotinib en otros receptores de la tirosina quinasa de la familia ErbB.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de Erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de Erlotinib al sitio de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR.

Farmacocinética:

Absorción: Erlotinib se absorbe bien por vía oral y tiene una fase de absorción prolongada, con niveles plasmáticos medios máximos que ocurren 4 horas después de la administración. Un estudio en voluntarios sanos normales proporcionó una estimación de biodisponibilidad del 59%. La exposición después de una dosis oral puede ser aumentada por los alimentos.

Después de la absorción, Erlotinib se encuentra altamente ligado en sangre, con un 95%, aproximadamente, unido a componentes sanguíneos, principalmente a proteínas plasmáticas (es decir, albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida [AAG]), con una fracción libre de alrededor del 5%.

Distribución: Erlotinib tiene un volumen aparente medio de distribución de 232 L y se distribuye en el tejido tumoral de los seres humanos. En un estudio de 4 pacientes (3 con cáncer de pulmón de células no pequeñas [NSCLC] y 1 con cáncer de laringe) que recibieron 150 mg diarios de Erlotinib, las muestras tumorales de las extirpaciones quirúrgicas en el día 9 del tratamiento revelaron concentraciones tumorales de Erlotinib que promediaron 1185 ng/g de tejido. Esto correspondió a un promedio general del 63% de las concentraciones plasmáticas máximas observadas en estado estable. Hubo metabolitos activos primarios presentes en los tumores en concentraciones que promediaron los 160 ng/g de tejido, lo que correspondió a un promedio general del 113% de las concentraciones plasmáticas máximas observadas en estado estable. Los estudios de distribución de tejidos utilizando autorradiografía de todo el cuerpo después de la administración oral con Erlotinib marcado con [¹⁴C] en ratones desnudos atímicos con xenoinjertos de tumor HN5 han demostrado una distribución rápida y extensa en los tejidos con concentraciones máximas de fármaco radiomarcado (aproximadamente, el 73% de aquel en plasma) observado 1 hora después. En estos estudios, se observó una mayor exposición a la radiactividad (4-8 veces, según se midió en otros tejidos periféricos) en el riñón y en el hígado.

Metabolismo: Erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos en humanos, principalmente CYP3A4 y, en menor medida, CYP1A2, y la isoforma pulmonar CYP1A1. Los estudios in vitro indican, aproximadamente, un 80-95% del metabolismo de Erlotinib se debe a la enzima CYP3A4. Hay tres vías metabólicas principales identificadas: 1) O-desmetilación de cualquiera de las cadenas laterales o ambas, seguida por oxidación a los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida por hidrólisis al ácido aril carboxílico; y 3) hidroxilación aromática del grupo fenilacetileno. Los metabolitos primarios de Erlotinib producidos por O-desmetilación de cualquiera de las cadenas laterales están presentes en el plasma a niveles que son <10% de Erlotinib y presentan una farmacocinética similar a Erlotinib. Los metabolitos y las de trazas de Erlotinib se excretan predominantemente a través de las heces (>90%), con la eliminación renal que representa solo una pequeña cantidad de una dosis oral.

Eliminación: Un análisis farmacocinético de población en 591 pacientes que recibieron Erlotinib como agente único, muestra una eliminación aparente media de 4,47 L/hora con una vida media de 36,2 horas. Por lo tanto, se espera que el tiempo para alcanzar la concentración plasmática en estado estable sea de, aproximadamente, 7-8 días. No se observaron relaciones significativas entre la eliminación aparente pronosticada y la edad, el peso corporal, el sexo y la etnia del paciente.

La bilirrubina total sérica, las concentraciones de AAG y el tabaquismo son factores de confusión importantes para la eliminación de Erlotinib. El aumento de la concentración sérica de bilirrubina total o AAG se asoció con una disminución de la eliminación de Erlotinib y un aumento en la exposición sistémica. Los fumadores tenían una tasa un 24% mayor de eliminación de Erlotinib.

Exposición: Después de una dosis oral de 150 mg de Erlotinib, en estado estable, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 4,0 horas, aproximadamente, con concentraciones plasmáticas máximas medias alcanzadas de 1,995 ng/mL. Antes de la siguiente dosis a las 24 horas, las concentraciones plasmáticas mínimas medias son de 1,238 ng/mL. El AUC media alcanzada durante el intervalo de dosificación en el estado estable es de 41,300 ng h/mL.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Se debe realizar la prueba de mutación del EGFR y se debe confirmar el estado positivo de mutación del EGFR antes del inicio de la terapia con ELYP en pacientes que no han recibido nunca quimioterapia y que tienen NSCLC avanzado o metastásico.

La dosis diaria recomendada de ELYP es de 150 mg por vía oral con un vaso de agua, al menos, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.

Cáncer de páncreas

La dosis diaria recomendada de ELYP es de 100 mg al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina. Se debe reevaluar el tratamiento con ELYP en pacientes que no desarrollan sarpullido en las primeras 4 - 8 semanas de tratamiento.

Ajuste de dosis

Cuando la reducción de dosis es necesaria, se recomienda reducir de a 50 mg.

En pacientes tratados concomitantemente con un inhibidor potente del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, troleandomicina o atanzavir, por ejemplo, se debe considerar una reducción de la dosis en presencia de eventos adversos graves (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Consideraciones de dosificación

Insuficiencia hepática: Aunque la exposición a Erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (valor Child - Pugh 7 - 9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de Erlotinib. La seguridad y eficacia de Erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda su uso en pacientes con disfunción hepática grave (*Condiciones y poblaciones especiales - Pacientes con insuficiencia hepática*).

Insuficiencia renal: La seguridad y la eficacia de Erlotinib no han sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal. En base a los datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada. No se recomienda el uso de Erlotinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias significativas en la seguridad o la farmacocinética entre los pacientes más jóvenes y los pacientes mayores; por lo tanto, no se necesita un ajuste de dosis.

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

Fumadores: Se ha demostrado que el tabaquismo reduce la exposición a Erlotinib en un 50-60%. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Por lo tanto se debe recomendar a



los fumadores activos que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de Erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

No se debe administrar una dosis doble para compensar las dosis individuales no tomadas.

CONTRAINDICACIONES

ELYP se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a Erlotinib o a cualquier componente de ELYP. Para obtener una lista completa (Ver Fórmula).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

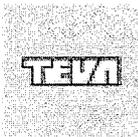
- ELYP debe administrarse bajo la supervisión de un profesional médico calificado con experiencia en el tratamiento y el manejo de pacientes con cáncer.
- Para el tratamiento de Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el estado positivo de mutación del EGFR debe ser confirmado antes de iniciar la monoterapia de primera línea con Erlotinib (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Erlotinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Erlotinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES)
- El tratamiento con ELYP puede causar reacciones adversas graves o fatales, incluidas:
 - Hepatotoxicidad (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES/Hepatotoxicidad)
 - Perforación gastrointestinal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Gastrointestinales)

Interacciones Medicamentosas

Erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos en seres humanos, principalmente CYP3A4 y, en menor medida, CYP1A2 y la isoforma pulmonar CYP1A1. Pueden producirse interacciones potenciales con fármacos que sean metabolizados por estas enzimas o sean inhibidores o inductores de ellas (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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 Gastro-Intestinal (GI) 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 antagonistas H2 y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su



biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones.

Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Erlotinib. Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

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

Gastrointestinales

Diarrea, deshidratación, desequilibrio electrolítico e insuficiencia renal:

Se ha producido diarrea en pacientes con Erlotinib (incluyendo casos muy raros con resultado de muerte). La diarrea moderada o grave se debe tratar con loperamida. En algunos casos, puede ser necesario reducir la dosis. En los ensayos clínicos, las dosis fueron reducidas en fracciones de 50 mg. No se han investigado reducciones de dosis en fracciones de 25 mg. En caso de diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados con la deshidratación, se debe interrumpir la terapia con Erlotinib y adoptar las medidas adecuadas para tratar la deshidratación (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Perforación gastrointestinal:

Los pacientes que recibieron Erlotinib tienen un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal, observada con poca frecuencia, incluyendo algunos casos con un resultado fatal. Los pacientes que reciben agentes antiangiogénicos, corticosteroides, AINE o quimioterapia basada en taxanos en forma concomitante, o que tienen antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular tienen un mayor riesgo. Sin embargo, en los casos informados, no todos los pacientes tenían factores de riesgo de predisposición. Erlotinib debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal (ver REACCIONES ADVERSAS).

Hepatotoxicidad:

Durante el uso de Erlotinib, se han notificado casos raros de fallo hepático (incluidos fallecimientos). Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe considerar la realización de un examen de la función hepática de forma periódica. El tratamiento con Erlotinib debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se recomienda el uso de Erlotinib en pacientes con disfunción hepática grave.

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/u ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con Erlotinib debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Erlotinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave. El uso de lentes de contacto

también es un factor de riesgo para la queratitis y ulceración. Durante el uso de Erlotinib se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea.

Renales:

Se ha informado raramente hipopotasemia e insuficiencia renal (incluidos fallecimientos) principalmente en pacientes que recibieron quimioterapia concomitante, pero también en algunos pacientes que recibieron Erlotinib como monoterapia. Algunos informes de insuficiencia renal fueron secundarios a la deshidratación grave debido a diarrea, vómitos o anorexia, en tanto que otros fueron confundidos por el uso concomitante de quimioterapia. En los casos más graves o persistentes de diarrea, o en casos de deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (enfermedad renal conocida, vómitos concurrentes, medicamentos concomitantes, síntomas o enfermedades u otras condiciones de predisposición, incluida la edad avanzada), la terapia con Erlotinib debe ser interrumpida y se deben adoptar las medidas adecuadas para rehidratar intensamente a los pacientes por vía intravenosa. Además, se debe monitorear la función renal y los electrolitos séricos, incluido el potasio, en particular en pacientes con alto riesgo de deshidratación (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Gastrointestinales).

Respiratorio:**Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):**

Se han informado con poca frecuencia casos de eventos similares a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluidos fallecimientos, en pacientes que reciben Erlotinib para el tratamiento de NSCLC u otros tumores sólidos avanzados. En pacientes que desarrollan la aparición aguda de síntomas pulmonares nuevos o progresivos no explicados, como disnea, tos y fiebre, el tratamiento con Erlotinib debe interrumpirse hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica EPI, se debe interrumpir Erlotinib y comenzar el tratamiento adecuado según sea necesario (ver REACCIONES ADVERSAS).

Piel:**Trastornos bullosos y exfoliativos de la piel:**

Se han descrito condiciones bullosas, ampollares y exfoliativas de la piel, incluidos casos muy raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, que, en algunos casos, fueron fatales. (Ver REACCIONES ADVERSAS). El tratamiento con Erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si el paciente desarrolla condiciones bullosas, ampollares o exfoliantes graves. Los pacientes con trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel, se deben hacer la prueba de infecciones de la piel y ser tratados de acuerdo con las directrices locales.

Poblaciones especiales:

Pacientes con metástasis cerebral: La seguridad de Erlotinib en esta población de pacientes es desconocida.

Mujeres embarazadas: No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que utilizan Erlotinib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Se debe advertir a las mujeres en edad reproductiva que eviten el embarazo mientras estén en tratamiento con Erlotinib. Se deben utilizar los métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y durante, al menos, 2 semanas después de completar la terapia. El



tratamiento solo debe continuarse en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto. Si se utiliza Erlotinib durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial para el feto o del riesgo potencial de pérdida del embarazo.

Mujeres en lactancia: Se desconoce si Erlotinib se excreta en la leche humana. Debido al posible daño al bebé, se debe advertir a las madres que eviten la lactancia mientras reciben Erlotinib.

Geriatría (<65 años de edad): No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o la farmacocinética entre los pacientes más jóvenes y los pacientes mayores. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Pediatría: Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Erlotinib en la población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia hepática: Erlotinib es eliminado por metabolismo hepático y excreción biliar. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados cercanamente durante el tratamiento con Erlotinib. La dosis de Erlotinib debe interrumpirse o discontinuarse si se observan cambios significativos en la función hepática. No se recomienda el uso de Erlotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han observado aumentos asintomáticos en las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con Erlotinib; por lo tanto, las pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) deben realizarse al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento si se observan cambios significativos en la función hepática (ver REACCIONES ADVERSAS).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Descripción general

Erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos en humanos, principalmente CYP3A4 y, en menor medida, CYP1A2, y la isoforma pulmonar CYP1A1. Pueden producirse interacciones potenciales con fármacos que sean metabolizados por estas enzimas o sean inhibidores o inductores de ellas.

Interacciones entre el fármaco y otros fármacos

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

Cuando Erlotinib se coadministró con ciprofloxacino, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a Erlotinib [AUC] aumentó significativamente un 39%, aunque no produjo ningún cambio estadísticamente significativo en $C_{máx}$. Del mismo modo, la exposición al metabolito activo aumentó alrededor de un 60% y un 48% para AUC y $C_{máx}$, respectivamente. No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacino o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con Erlotinib. Si se observan reacciones

adversas relacionadas con erlotinib, la dosis de erlotinib puede reducirse.

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

La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que sólo se eliminan por esta vía. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ej. enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución. En humanos, Erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de Erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de las mismas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 reducen el metabolismo de Erlotinib y aumentan las concentraciones plasmáticas del mismo. La inhibición del metabolismo del CYP3A4 por ketoconazol (200 mg po BID durante 5 días) resultó en un aumento de la exposición a Erlotinib (86% en la exposición media a Erlotinib [AUC]) y un aumento del 69% en C_{max} en comparación con Erlotinib solo. Debe tenerse precaución cuando se combine Erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de Erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de Erlotinib y reducen significativamente las concentraciones plasmáticas del mismo. La inducción del metabolismo del CYP3A4 por rifampicina (600 mg po QD durante 7 días) produjo una disminución del 69% en el AUC media de Erlotinib, después de una dosis de 150 mg de Erlotinib, en comparación con Erlotinib solo. En un estudio separado, el pretratamiento y la coadministración de rifampicina con una sola dosis de 450 mg de Erlotinib redujo la exposición media de Erlotinib [AUC] a 57,5% de lo observado con una dosis única de 150 mg de Erlotinib en ausencia de tratamiento con rifampicina. Por otro lado, la exposición sistémica de los metabolitos activos (OSI-413 y OSI-420) de Erlotinib no se vio afectada por el tratamiento con rifampicina. En consecuencia, los metabolitos activos consisten en el 18% de la exposición total a Erlotinib después de la administración concomitante, en comparación con solo el 5% cuando se administra Erlotinib solo. Se deben considerar tratamientos alternativos que carezcan de una potente actividad inductora del CYP3A4 cuando sea posible.

Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de Erlotinib con inductores potentes del CYP3A4 tales como rifampicina, siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente (incluyendo la función renal y hepática y los electrolitos séricos), y si ésta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de seguridad. También puede darse una exposición reducida con otros inductores como por ej. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hipérico (*hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con Erlotinib.

Erlotinib y medicamentos que alteran el pH

La solubilidad de Erlotinib depende del pH. La solubilidad de Erlotinib disminuye a medida que el pH aumenta. Los fármacos que alteran el pH del tracto GI superior pueden alterar la solubilidad de Erlotinib y, en consecuencia, su biodisponibilidad. Por lo tanto, deberá evitarse la combinación de Erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Erlotinib, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Erlotinib. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar Erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

Erlotinib e inhibidores de la P-glicoproteína

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

Erlotinib y estatinas

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

Erlotinib y anticoagulantes derivados de la cumarina

Se han informado en estudios clínicos eventos de hemorragia y aumentos de la relación normalizada internacional (INR), incluida hemorragia gastrointestinal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES/ REACCIONES ADVERSAS), algunos asociados con la administración concomitante de warfarina. Los pacientes que toman warfarina u otros anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitoreados en forma periódica para detectar cualquier cambio en el tiempo de protrombina o la INR.

Tanto Erlotinib como los anticoagulantes derivados de la cumarina compiten por el CYP3A4/A5 y los sitios de unión de la albúmina, lo que puede dar lugar a niveles elevados de estos anticoagulantes y aumentar el riesgo potencial de complicaciones hemorrágicas.

Erlotinib y Gemcitabina

En un estudio Fase Ib, no se dieron efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de Erlotinib ni tampoco efectos significativos de erlonitib en la farmacocinética de gemcitabina.

Erlotinib y Carboplatino/Paclitaxel

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como el trastorno renal.

Erlotinib y Capecitabina

Capecitabina puede incrementar la concentración de Erlotinib.

Erlotinib e inhibidores del proteasoma

Por su mecanismo de acción, los inhibidores del proteasoma, incluyendo el bortezomib, pueden

influir en el efecto de los inhibidores del EGFR, incluyendo el Erlotinib. Esta influencia se apoya en datos clínicos limitados y en estudios preclínicos que muestran la degradación del EGFR mediante el proteasoma.

Interacciones entre el fármaco y el estilo de vida

Se aconseja a los fumadores que dejen de fumar, ya que se ha demostrado que el tabaquismo, que es conocido por inducir el CYP1A1 y el CYP1A2, reduce la exposición a Erlotinib en un 50-60% (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, *Consideraciones sobre la dosificación*).

REACCIONES ADVERSAS

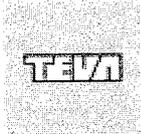
Las reacciones adversas al fármaco (ADR) informadas con Erlotinib se resumen en las siguientes tablas y se basan en datos de estudios clínicos. Las ADR indicadas fueron aquellas informadas en, al menos, el 10% de los pacientes (en el grupo de Erlotinib) y ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en los pacientes tratados con Erlotinib que en el grupo de comparación.

Las ADR indicadas en la Tabla 1 se basan en los datos de un estudio aleatorizado de doble ciego (BR.21) realizado en 731 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia previo.

Las ADR más frecuentes fueron sarpullido y diarrea (de cualquier grado, un 75% y un 54%, respectivamente), la mayoría fueron de grado 1/2 en gravedad y manejable sin intervención. Se produjeron sarpullido y diarrea de grado 3/4 en un 9% y un 6%, respectivamente, de los pacientes tratados con Erlotinib.

Tabla 1: ADR que ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en el grupo de erlotinib que en el grupo de placebo y en $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de Erlotinib en el estudio BR 21

	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Grado CTC del NCI						
Término preferencial de MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con un AE	99	40	22	96	36	22
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
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	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>						
Fatiga	52	14	4	45	16	4
<i>Infecciones e infestaciones*</i>						
Infección	24	4	0	15	2	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Disnea	41	17	11	35	15	11



Tos	33	4	0	29	2	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Sarpullido	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Piel seca	12	0	0	4	0	0

* Las infecciones graves, con neutropenia o sin ella, han incluido neumonía, sepsis y celulitis.

En otros dos ensayos, doble-ciego, aleatorizados controlados con placebo, Fase III BO18192 (SATURN) y BO25460 (IUNO), Erlotinib se administró como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea. Estos ensayos se llevaron a cabo en 1.532 pacientes con CPNM avanzado, recurrente o metastásico, tras quimioterapia estándar en primera línea basada en compuestos de platino y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Erlotinib, en los ensayos BO18192 y BO25460 fueron rash y diarrea (ver tabla 2). No se observaron rash o diarrea grado 4 en ninguno de los estudios. El rash y la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con Erlotinib en el 1% y en <1% de los pacientes respectivamente, en el estudio BO18192, mientras que ningún paciente abandonó el tratamiento por rash o diarrea en el estudio BO25460. Se requirieron modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones) por el rash y la diarrea en el 8,3% y 3% de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO18192, y 5,6% y 2,8% de los pacientes, respectivamente, en el estudio BO25460.

Tabla 2

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Erlotinib	Placebo	Erlotinib	Placebo
	n=433	n=445	n=322	n=319
<i>Rash, todos los grados</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
<i>Grado 3</i>	6,0	0	5,0	1,6
<i>Diarrea, todos los grados</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
<i>Grado 3</i>	1,8	0	2,5	0,3

*Análisis de seguridad de la población.

En un estudio fase III, ML20650 abierto, aleatorizado, llevado a cabo en 154 pacientes, la seguridad Erlotinib en primera línea de tratamiento en CPNM con mutaciones activadoras de EGFR fue evaluada en 75 pacientes; no se han observado nuevas señales de seguridad en estos pacientes.

En el estudio ML20650, las ADR más frecuentes observadas en pacientes tratados con Erlotinib fueron rash y diarrea (80% y 57% respectivamente, de cualquier grado), la mayoría fueron Grado 1/2 y se manejaron sin necesidad de intervención. Se observaron rash y diarrea de Grado 3 en un 9% y 4% de los pacientes, respectivamente. No se observó rash y diarrea Grado 4. Tanto el rash como la diarrea supusieron el abandono del tratamiento con Erlotinib en el 1% de los pacientes. Se necesitaron modificaciones de la dosis (interrupciones o reducciones) por el rash y la diarrea en el 11% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Cáncer de páncreas (Erlotinib en combinación con gemcitabina):

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en el ensayo pivotal PA.3 en pacientes con cáncer de páncreas tratados con Erlotinib 100 mg y gemcitabina, fueron fatiga, rash y diarrea. En el brazo tratado con gemcitabina, se observó rash Grado 3-4 y diarrea en un 5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo de aparición de rash y diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. Tanto el rash como la diarrea provocaron la reducción de las dosis en un 2% de los pacientes, y ocasionaron la interrupción del ensayo de hasta el 1% de los pacientes tratados con Erlotinib y gemcitabina.

En el ensayo pivotal PA.3, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en el grupo de pacientes tratados con erlotinib 100 mg y gemcitabina versus el grupo tratado con placebo y gemcitabina y, en al menos el 10% de los pacientes tratados con Erlotinib 100 mg y gemcitabina, se resumen en la Tabla 3 siguiendo los criterios de clasificación por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC).

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos indeseables por frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados.

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

Tabla 3: Reacciones adversas (RA) muy frecuentes observadas en el ensayo PA.3 (grupo cohorte tratado con 100 mg).

Grado según NCI-CTC	Erlotinib N=259			Placebo N=256		
	Cualquier Grado	3	4	Cualquier Grado	3	4
Término MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier ADR	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	1315	1 < 1	< 10	1010	< 10	00
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> Tos	16	0	0	11	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Diarrea** Estomatitis Dispepsia Flatulencia	48221713	5 < 1 < 10	< 1000	3612139	20 < 1 < 1	0000
<i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i> Rash*** Alopecia	6914	50	00	3011	10	00
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> Fatiga Fiebre Escalofríos	733612	1430	200	70309	1340	200

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

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

*** Rash incluida dermatitis acneiforme.

Otras observaciones:

La evaluación de seguridad de Erlotinib está basada en los datos obtenidos en más de 1.500 pacientes tratados con, al menos, una dosis de 150 mg de Erlotinib en monoterapia y en más de 300 pacientes que recibieron Erlotinib 100 o 150 mg en combinación con gemcitabina.

Se han observado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Erlotinib en monoterapia y en pacientes tratados con Erlotinib en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas muy frecuentemente, en los estudios BR21 y PA 3, se describen en las Tablas 1 y 3 mientras que otras reacciones adversas, incluyendo las observadas en otros estudios, se resumen en la Tabla 4.

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

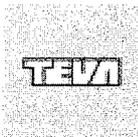
Tabla 4: Otras reacciones adversas

Sistema Corporal	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy Raros ($< 1/10.000$)
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 (EPI) ³		
Trastornos gastro-intestinales	-Diarrea ⁷	-Hemorragias gastro-intestinales ^{4,7}	-Perforación gastro-intestinal ⁷		
Trastornos hepatobiliares	-Anormalidades en el test de función hepática ⁵			- Fallo hepático ⁶	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		-Alopecia -Piel seca ¹ -Paroniqui -Foliculitis - Acné/ Dermatitis acneiforme -Grietas en la piel	-Hirsutismo -Cambios en las cejas -Uñas quebradizas y sueltas - Reacciones cutaneas leves como hiperpigmentación	-Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	-Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ⁷
Trastornos renales y urinarios		-Insuficiencia renal ¹	-Nefritis ¹ -Proteinuria ¹		

¹ En el ensayo clínico PA.3

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 de CPNM u otros tumores sólidos avanzados. Se ha observado una incidencia alta en pacientes en Japón.



- 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 incrementados de alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico P A 3 y frecuentes en el ensayo clínico BR. 21. 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 la medicación concomitante hepatotóxica
- 7 Incluye fallecimientos.

SOBREDOSIS

Se toleraron dosis orales únicas de Erlotinib clorhidrato hasta 1000 mg en sujetos sanos y hasta 1600 mg administrados en una dosis única una vez por semana en pacientes con cáncer. Las dosis repetidas dos veces al día de 200 mg en sujetos sanos no fueron bien toleradas después de solo unos pocos días de dosificación. De acuerdo con los datos de estos estudios, pueden ocurrir eventos adversos graves como diarrea, sarpullido y, posiblemente, aumento de las transaminasas del hígado con la dosis recomendada de 150 mg. En caso de sospecha de sobredosis, se debe suspender Erlotinib e iniciar 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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

ELYP 50 mg; 100 mg; 150 mg; Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Elaborado en: TEVA Canada Limited. 5691 Main Street Stouffville, Ontario, Canada, L4A 1H5.

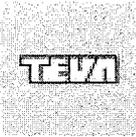
Acondicionado en: TEVA Canada Limited. 30 Novopharm Court Toronto, Ontario, Canada, M1B 2K9.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[Logo]



anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**IVAX Argentina S.A.
ELYP
ERLOTINIB 25 mg**

Lote N°:
Vencimiento:



**COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712**



**IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia**



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**IVAX Argentina S.A.
ELYP
ERLOTINIB 100 mg**

Lote N°:
Vencimiento:



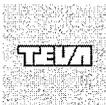
**COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712**



**IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia**



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**IVAX Argentina S.A.
ELYP
ERLOTINIB 150 mg**

Lote N°:
Vencimiento:


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TEVA

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Canadiense

Contenido: 30 comprimidos

ELYP
ERLOTINIB 25 mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido contiene:

	25 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	25,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	33,760
Lauril sulfato de sodio	1,700
Almidón glicolato de sodio	7,650
Lactosa monohidrato	12,880
Dióxido de silicio coloidal	0,850
Estearato de magnesio	0,850
Dióxido de Titanio*	0,639
Polidextrosa*	0,511
Hidroxiopropilmetilcelulosa 3cP*	0,383
Hidroxiopropilmetilcelulosa 6cP*	0,329
Hidroxiopropilmetilcelulosa 50cP*	0,055
Triacetina*	0,160
Macrogol*	0,053

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II White Y-22-7719.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en el envase original entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: TEVA Canada Limited. 5691 Main Street Stouffville, Ontario, Canada, L4A 1H5.

Acondicionado en: TEVA Canada Limited. 30 Novopharm Court Toronto, Ontario, Canada, M1B 2K9.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

IVAX

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Canadiense

Contenido: 30 comprimidos

ELYP
ERLOTINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido contiene:

	100 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	100,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	135,020
Lauril sulfato de sodio	6,800
Almidón glicolato de sodio	30,600
Lactosa monohidrato	51,500
Dióxido de silicio coloidal	3,400
Estearato de magnesio	3,400
Dióxido de Titanio*	2,550
Polidextrosa*	2,040
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP*	1,530
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP*	1,312
Hidroxipropilmetilcelulosa 50cP*	0,218
Triacetina*	0.638
Macrogol*	0,213

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II White Y-22-7719.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en el envase original entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en: TEVA Canada Limited. 5691 Main Street Stouffville, Ontario, Canada, L4A 1H5.

Acondicionado en: TEVA Canada Limited. 30 Novopharm Court Toronto, Ontario, Canada, M1B 2K9.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

17/3/11

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Canadiense

Contenido: 30 comprimidos

ELYP
ERLOTINIB 150 mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido contiene:

	150 mg
Erlotinib (como clorhidrato)	150,000
Celulosa microcristalina (Avicel pH 102)	202,480
Lauril sulfato de sodio	10,200
Almidón glicolato de sodio	45,920
Lactosa monohidrato	77,240
Dióxido de silicio coloidal	5,120
Estearato de magnesio	5,120
Dióxido de Titanio*	3,825
Polidextrosa*	3,060
Hidroxipropilmetilcelulosa 3cP*	2,295
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cP*	1,967
Hidroxipropilmetilcelulosa 50cP*	0,328
Triacetina*	0,956
Macrogol*	0,319

(*)Bajo el nombre comercial Opadry II White Y-22-7719.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en el envase original entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: TEVA Canada Limited. 5691 Main Street Stouffville, Ontario, Canada, L4A 1H5.

Acondicionado en: TEVA Canada Limited. 30 Novopharm Court Toronto, Ontario, Canada, M1B 2K9.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

TEVA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

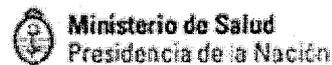
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Buenos Aires, 31 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 1036

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

CERTIFICADO N° 58636

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

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ELYP

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

Concentración: 100 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
(C1264AAD), 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 100 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 135,02 mg NÚCLEO 1
 LAURIL SULFATO DE SODIO 6,8 mg NÚCLEO 1
 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 30,6 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 51,5 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,4 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 3,4 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE TITANIO 2,55 mg CUBIERTA 1
 POLIDEXTROSA 2,04 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 1,53 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CP 1,312 mg CUBIERTA 1
 TRIACETINA 0,638 mg CUBIERTA 1
 MACROGOL 0,213 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 50 CP 0,218 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-VPA

Contenido por envase primario: - 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: - ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

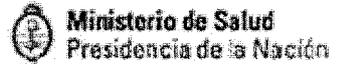
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ELYP se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia anterior. ELYP se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado (etapa III b, no susceptible de terapia curativa) o metastásico (etapa IV) con mutaciones activadoras del EGFR. ELYP también se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen de quimioterapia estándar de primera línea. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa. Cáncer de páncreas ELYP en combinación con gemcitabina se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico. En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de supervivencia.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	5691 MAIN STREET STOUFFVILLE, ONTARIO, CANADA, L4A 1H5		CANADÁ (CANADÁ)

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	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	30 NOVOPHARM COURT, TORONTO, ONTARIO, CANADA, M1B 2K9		CANADÁ (CANADÁ)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	30 NOVOPHARM COURT, TORONTO, ONTARIO, CANADA, M1B 2K9		CANADÁ (CANADÁ)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

Nombre comercial: ELYP

Nombre Genérico (IFA/s): ERLLOTINIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

ERLOTINIB 150 mg

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

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 202,48 mg NÚCLEO 1
 LAURIL SULFATO DE SODIO 10,2 mg NÚCLEO 1
 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 45,92 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 77,24 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5,12 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 5,12 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE TITANIO 3,825 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 2,295 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CP 1,967 mg CUBIERTA 1
 TRIACETINA 0,956 mg CUBIERTA 1
 MACROGOL 0,319 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 50 CP 0,328 mg CUBIERTA 1
 POLIDEXTROSA 3,06 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-VPA

Contenido por envase primario: - 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: - ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

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

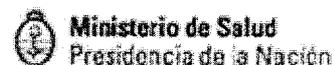
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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 (NSCLC) ELYP se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia anterior. ELYP se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado (etapa III b, no susceptible de terapia curativa) o metastásico (etapa IV) con mutaciones activadoras del EGFR. ELYP también se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen de quimioterapia estándar de primera línea. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa. Cáncer de páncreas ELYP en combinación con gemcitabina se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico. En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de supervivencia.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	5691 MAIN STREET STOUFFVILLE, ONTARIO, CANADA, L4A 1H5		CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	30 NOVOPHARM COURT, TORONTO, ONTARIO, CANADA, M1B 2K9		CANADÁ (CANADÁ)

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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	30 NOVOPHARM COURT, TORONTO, ONTARIO, CANADA, M1B 2K9		CANADÁ (CANADÁ)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

Nombre comercial: ELYP

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

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

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 (AVICEL PH 102) 33,76 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,7 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7,65 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 12,88 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,85 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,85 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,639 mg CUBIERTA 1
POLIDEXTROSA 0,511 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 0,383 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CP 0,329 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,16 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 0,053 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 50 CP 0,55 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-VPA

Contenido por envase primario: - 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: - ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ELYP se

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

encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia anterior. ELYP se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado (etapa III b, no susceptible de terapia curativa) o metastásico (etapa IV) con mutaciones activadoras del EGFR. ELYP también se encuentra indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen de quimioterapia estándar de primera línea. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa. Cáncer de páncreas ELYP en combinación con gemcitabina se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico. En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de supervivencia.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	5691 MAIN STREET STOUFFVILLE, ONTARIO, CANADA, L4A 1H5		CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	30 NOVOPHARM COURT, TORONTO, ONTARIO, CANADA, M1B 2K9		CANADÁ (CANADÁ)

c) Acondicionamiento secundario:

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

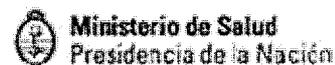
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CANADA LIMITED	30 NOVOPHARM COURT, TORONTO, ONTARIO, CANADA, M1B 2K9		CANADÁ (CANADÁ)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000140-17-3



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

