

BUENOS AIRES, 02 DE FEBRERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000021-15-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 IdentificatoriosCaracterísticos 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 DecretosNros. 1490/92 y101del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 1120



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 ERLONIX y nombre/s genérico/s ERLLOTINIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION06.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION07.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION08.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 05/04/2016 14:32:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION07.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 22/11/2016 15:48:14,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1120

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 -
22/11/2016 15:48:14 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá
cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento
denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 15/11/2016 10:19:14
aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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.

DISPOSICIÓN N° 1120



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000021-15-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos Recubiertos de 25 mg

Erlonix

(Erlotinib 25 mg como Clorhidrato)

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Erlonix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Erlonix
3. Cómo tomar Erlonix
4. Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de Erlotinix

1. Qué es Erlonix y para qué se utiliza

Erlonix contiene como principio activo Erlotinib. Se utiliza para tratar el cáncer y actúa impidiendo la actividad de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que está implicada con el crecimiento y propagación de las células tumorales.

Erlonix se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- Padece cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estado avanzado.
- Como tratamiento inicial, si sus células cancerígenas presentan mutaciones específicas en el EGFR.
- Su enfermedad no ha cambiado mucho después de quimioterapia inicial, o si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenarla

También le pueden recetar este medicamento en combinación con otro tratamiento denominado gemcitabina, si padece cáncer de páncreas avanzado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Erlonix

No tome Erlonix:

- Si es alérgico a Erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. No tome Erlonix.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Erlonix, su médico necesita saber:

- Si está tomando medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en sangre (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina. En algunos casos, estos fármacos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos.
- Si toma anticoagulantes.
- Si está tomando medicamentos que disminuyan el colesterol en sangre.
- Si está usando lentes de contacto y/o antecedentes de problemas oculares, como ojos muy secos, inflamación de la parte visible del ojo o antecedentes de úlceras corneales.

Consulte con su médico si cree que puede tener cualquiera de estos problemas. Su médico decidirá si Erlotinib es adecuado para usted.

Informe a su médico si presenta:

- Dificultad para respirar
- Diarrea
- Náuseas, pérdida del apetito, vómitos.
- Dolor agudo en el abdomen, aparición de ampollas ó descamación de la piel
- Si está tomando medicamento para disminuir el colesterol y sufre dolor muscular espontáneo, pérdida de la fuerza, calambres.

Enfermedad del hígado o riñón

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

Trastornos de la glucuronidación, como el Síndrome de Gilbert.

Si tiene trastorno de glucuronidación (aumento de la bilirrubina), como el Síndrome de Gilbert, su médico deberá saberlo a la hora de indicar Erlonix.

Pacientes fumadores

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

Niños y adolescentes

Erlonix no está recomendado en personas menores de 18 años. Todavía no se conoce cómo funciona en este grupo de edad. Además, no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a problemas de seguridad.

Otros medicamentos y Erlonix

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Toma de Erlonix con alimentos y bebidas

No es recomendable tomar Erlotinib con alimentos, ya que estos afectan a la absorción del medicamento. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Erlonix no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de Erlotinib durante el embarazo.

- Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.
- Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Erlonix, para prevenir el embarazo.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Erlotinix, informe a su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando Erlotinib. No se conoce si los componentes de Erlonix pasan a la leche materna. Informe a su médico si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

No se ha evaluado los posibles efectos de Erlonix sobre la capacidad para conducir y usar máquinas, pero es poco recomendable que su tratamiento afecte esta capacidad.

3. Cómo tomar Erlonix

Siga exactamente las instrucciones de administración de Erlonix indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto tomar

La dosis normal es de un comprimido de Erlonix por día.

Puede que su médico necesite modificarle la dosis si sufre efectos adversos o según patología.

Cuándo tomarlo

Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

Si toma más Erlonix del que debe

Si toma más comprimidos de lo que debiera, pida consejo a su médico o farmacéutico. Si es posible muéstreles el envase o este prospecto.

Si olvida tomar Erlonix

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si tiene dudas, consulte a su médico.

No interrumpa el tratamiento con Erlonix

Tome Erlotinib durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo aconseje.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguno de los efectos adversos mencionados. En algunos casos, su médico deba posiblemente interrumpir o suspender en forma definitiva el tratamiento con Erlonix.

- Diarrea y vómitos (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes o más). La diarrea grave y persistente puede hacer que disminuya el potasio en sangre y se altere la función renal, especialmente si usted está

siendo tratado con agentes quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se agrave la diarrea, **contacte inmediatamente a su médico.**

- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis / queratoconjuntivitis (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes).
- Cierta forma de irritación pulmonar, denominada "enfermedad pulmonar intersticial" (poco frecuente, puede afectar a 1 de cada 100 pacientes). Esta afección puede estar también relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada a tos y/o fiebre, **contacte inmediatamente a su médico.**
- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuentes: 1 de cada 100 pacientes). Si tiene dolor abdominal intenso, **informe a su médico.** Si previamente ha tenido enfermedad hepática, también **informe a su médico.**
- Se han informado casos raros de insuficiencia hepática (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes). Si los análisis de sangre indican cambios graves en la función hepática, su médico posiblemente deba interrumpir el tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes:

- Dificultad para respirar, tos.
- Diarrea
- Sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
- Dolor de estómago
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Infección
- Irritación en la boca
- Depresión
- Cefalea, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades.
- Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre realizados para comprobar la función hepática.
- Picazón, sequedad en la piel. Pérdida del cabello.
- Erupción cutánea donde la piel puede descamarse

Informe a su médico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

Efectos adversos frecuentes:

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

Efectos adversos poco frecuentes:

- Cambios en el crecimiento de las pestañas.
- Excesiva presencia de pelo corporal y facial.
- Cambios en las cejas.
- Uñas quebradizas y desprendidas.

Raras (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Dolor y enrojecimiento u hormigueo de las manos y/o pies.

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

- Ulceración o perforación de la córnea.
- Ampollas o descamación grave de la piel (Síndrome de Steven -- Johnson)

5. Conservación de Erlonix

Erlonix se debe conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Presentación:

Erlonix 25 mg: 1 frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de Erlonix, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 -- C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos Recubiertos de 100 mg

Erlonix

(Erlotinib 100 mg como Clorhidrato)

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Erlonix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Erlonix
3. Cómo tomar Erlonix
4. Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de Erlotinix

1. Qué es Erlonix y para qué se utiliza

Erlonix contiene como principio activo Erlotinib. Se utiliza para tratar el cáncer y actúa impidiendo la actividad de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que está implicada con el crecimiento y propagación de las células tumorales.

Erlonix se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- Padece cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estado avanzado.
- Como tratamiento inicial, si sus células cancerígenas presentan mutaciones específicas en el EGFR.
- Su enfermedad no ha cambiado mucho después de quimioterapia inicial, o si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenarla

También le pueden recetar este medicamento en combinación con otro tratamiento denominado gemcitabina, si padece cáncer de páncreas avanzado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Erlonix

No tome Erlonix:

- Si es alérgico a Erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. No tome Erlonix.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Erlonix, su médico necesita saber:

- Si está tomando medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en sangre (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina. En algunos casos, estos fármacos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos.
- Si toma anticoagulantes.
- Si está tomando medicamentos que disminuyan el colesterol en sangre.
- Si está usando lentes de contacto y/o antecedentes de problemas oculares, como ojos muy secos, inflamación de la parte visible del ojo o antecedentes de úlceras corneales.

Consulte con su médico si cree que puede tener cualquiera de estos problemas. Su médico decidirá si Erlotinib es adecuado para usted.

Informe a su médico si presenta:

- Dificultad para respirar
- Diarrea
- Náuseas, pérdida del apetito, vómitos.
- Dolor agudo en el abdomen, aparición de ampollas ó descamación de la piel
- Si está tomando medicamento para disminuir el colesterol y sufre dolor muscular espontáneo, pérdida de la fuerza, calambres.

Enfermedad del hígado o riñón

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

Trastornos de la glucuronidación, como el Síndrome de Gilbert.

Si tiene trastorno de glucuronidación (aumento de la bilirrubina), como el Síndrome de Gilbert, su médico deberá saberlo a la hora de indicar Erlonix.

Pacientes fumadores

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

Niños y adolescentes

Erlonix no está recomendado en personas menores de 18 años. Todavía no se conoce cómo funciona en este grupo de edad. Además, no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a problemas de seguridad.

Otros medicamentos y Erlonix

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Toma de Erlonix con alimentos y bebidas

No es recomendable tomar Erlotinib con alimentos, ya que estos afectan a la absorción del medicamento. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Erlonix no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de Erlotinib durante el embarazo.

- Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.
- Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Erlonix, para prevenir el embarazo.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Erlotinix, informe a su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando Erlotinib. No se conoce si los componentes de Erlonix pasan a la leche materna. Informe a su médico si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

No se ha evaluado los posibles efectos de Erlonix sobre la capacidad para conducir y usar máquinas, pero es poco recomendable que su tratamiento afecte esta capacidad.

3. Cómo tomar Erlonix

Siga exactamente las instrucciones de administración de Erlonix indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto tomar

La dosis normal es de un comprimido de Erlonix por día. Puede que su médico necesite modificarle la dosis si sufre efectos adversos o según patología.

Cuándo tomarlo

Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

Si toma más Erlonix del que debe

Si toma más comprimidos de lo que debiera, pida consejo a su médico o farmacéutico. Si es posible muéstreles el envase o este prospecto.

Si olvida tomar Erlonix

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si tiene dudas, consulte a su médico.

No interrumpa el tratamiento con Erlonix

Tome Erlotinib durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo aconseje.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguno de los efectos adversos mencionados. En algunos casos, su médico deba posiblemente interrumpir o suspender en forma definitiva el tratamiento con Erlonix.

- Diarrea y vómitos (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes o más). La diarrea grave y persistente puede hacer que disminuya el potasio en sangre y se altere la función renal, especialmente si usted está

siendo tratado con agentes quimioterápicos al mismo tiempo. En caso de que se agrave la diarrea, **contacte inmediatamente a su médico.**

- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis / queratoconjuntivitis (pueden afectar 1 de cada 10 pacientes).
- Cierta forma de irritación pulmonar, denominada "enfermedad pulmonar intersticial" (poco frecuente, puede afectar a 1 de cada 100 pacientes). Esta afección puede estar también relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada a tos y/o fiebre, **contacte inmediatamente a su médico.**
- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuentes: 1 de cada 100 pacientes). Si tiene dolor abdominal intenso, **informe a su médico.** Si previamente ha tenido enfermedad hepática, también **informe a su médico.**
- Se han informado casos raros de insuficiencia hepática (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes). Si los análisis de sangre indican cambios graves en la función hepática, su médico posiblemente deba interrumpir el tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes:

- Dificultad para respirar, tos.
- Diarrea
- Sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
- Dolor de estómago
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Infección
- Irritación en la boca
- Depresión
- Cefalea, sensación de alteración en la piel o entumecimiento en las extremidades.
- Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre realizados para comprobar la función hepática.
- Picazón, sequedad en la piel. Pérdida del cabello.
- Erupción cutánea donde la piel puede descamarse

Informe a su médico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

Efectos adversos frecuentes:

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

Efectos adversos poco frecuentes:

- Cambios en el crecimiento de las pestañas.
- Excesiva presencia de pelo corporal y facial.
- Cambios en las cejas.
- Uñas quebradizas y desprendidas.

Rarus (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Dolor y enrojecimiento u hormigueo de las manos y/o pies.

Muy rarus (pueden afectar a 1 de cada 10.000 pacientes)

- Ulceración o perforación de la córnea.
- Ampollas o descamación grave de la piel (Síndrome de Steven – Johnson)

5. Conservación de Erlonix

Erlonix se debe conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Presentación:

Erlonix 100 mg: 1 frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de Erlonix, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos Recubiertos de 150 mg

Erlonix

(Erlotinib 150 mg como Clorhidrato)

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Erlonix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Erlonix
3. Cómo tomar Erlonix
4. Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de Erlotinix

1. Qué es Erlonix y para qué se utiliza

Erlonix contiene como principio activo Erlotinib. Se utiliza para tratar el cáncer y actúa impidiendo la actividad de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que está implicada con el crecimiento y propagación de las células tumorales.

Erlonix se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- Padece cáncer de pulmón de células no pequeñas en un estado avanzado.
- Como tratamiento inicial, si sus células cancerígenas presentan mutaciones específicas en el EGFR.
- Su enfermedad no ha cambiado mucho después de quimioterapia inicial, o si la quimioterapia anterior no ha ayudado a frenarla

También le pueden recetar este medicamento en combinación con otro tratamiento denominado gemcitabina, si padece cáncer de páncreas avanzado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Erlonix

No tome Erlonix:

- Si es alérgico a Erlotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. No tome Erlonix.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Erlonix, su médico necesita saber:

- Si está tomando medicamentos que pueden aumentar o disminuir la cantidad de erlotinib en sangre (por ejemplo, antifúngicos como ketoconazol, inhibidores de la proteasa, eritronicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina. En algunos casos, estos fármacos pueden disminuir la eficacia o aumentar los efectos adversos.
- Si toma anticoagulantes.
- Si está tomando medicamentos que disminuyan el colesterol en sangre.
- Si está usando lentes de contacto y/o antecedentes de problemas oculares, como ojos muy secos, inflamación de la parte visible del ojo o antecedentes de úlceras corneales.

Consulte con su médico si cree que puede tener cualquiera de estos problemas. Su médico decidirá si Erlotinib es adecuado para usted.

Informe a su médico si presenta:

- Dificultad para respirar
- Diarrea
- Náuseas, pérdida del apetito, vómitos.
- Dolor agudo en el abdomen, aparición de ampollas ó descamación de la piel
- Si está tomando medicamento para disminuir el colesterol y sufre dolor muscular espontáneo, pérdida de la fuerza, calambres.

Enfermedad del hígado o riñón

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

Trastornos de la glucuronidación, como el Síndrome de Gilbert.

Si tiene trastorno de glucuronidación (aumento de la bilirubina), como el Síndrome de Gilbert, su médico deberá saberlo a la hora de indicar Erlonix.

Pacientes fumadores

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

Niños y adolescentes

Erlonix no está recomendado en personas menores de 18 años. Todavía no se conoce cómo funciona en este grupo de edad. Además, no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a problemas de seguridad.

Otros medicamentos y Erlonix

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Toma de Erlonix con alimentos y bebidas

No es recomendable tomar Erlotinib con alimentos, ya que estos afectan a la absorción del medicamento. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Erlonix no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de Erlotinib durante el embarazo.

- Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.
- Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Erlonix, para prevenir el embarazo.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Erlotinix, informe a su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando Erlotinib. No se conoce si los componentes de Erlonix pasan a la leche materna. Informe a su médico si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

No se ha evaluado los posibles efectos de Erlonix sobre la capacidad para conducir y usar máquinas, pero es poco recomendable que su tratamiento afecte esta capacidad.

3. Cómo tomar Erlonix

Siga exactamente las instrucciones de administración de Erlonix indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto tomar

La dosis normal es de un comprimido de Erlonix por día.

Puede que su médico necesite modificarle la dosis si sufre efectos adversos o según patología.

Cuándo tomarlo

Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

Si toma más Erlonix del que debe

Si toma más comprimidos de lo que debiera, pida consejo a su médico o farmacéutico. Si es posible muéstreles el envase o este prospecto.

Si olvida tomar Erlonix

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si tiene dudas, consulte a su médico.

No interrumpa el tratamiento con Erlonix

Tome Erlotinib durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo aconseje.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguno de los efectos adversos mencionados. En algunos casos, su médico deba posiblemente interrumpir o suspender en forma definitiva el tratamiento con Erlonix.

- Diarrea y vómitos (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes o más). La diarrea grave y persistente puede hacer que disminuya el potasio en sangre y se altere la función renal, especialmente si usted está

- Irritación de los ojos debido a conjuntivitis / queratoconjuntivitis (pueden afectar 1 de cada 10 pacientes).
- Cierta forma de irritación pulmonar, denominada "enfermedad pulmonar intersticial" (poco frecuente, puede afectar a 1 de cada 100 pacientes). Esta afección puede estar también relacionada con el avance natural de su enfermedad y, en algunos casos, puede ser mortal. Si repentinamente presenta dificultad para respirar asociada a tos y/o fiebre, **contacte inmediatamente a su médico.**
- Se han observado perforaciones gastrointestinales (poco frecuentes: 1 de cada 100 pacientes). Si tiene dolor abdominal intenso, **informe a su médico.** Si previamente ha tenido enfermedad hepática, también informe a su médico.
- Se han informado casos raros de insuficiencia hepática (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes). Si los análisis de sangre indican cambios graves en la función hepática, su médico posiblemente deba interrumpir el tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes:

- Dificultad para respirar, tos.
 - Diarrea
 - Sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
 - Dolor de estómago
 - Pérdida de apetito
 - Pérdida de peso
 - Infección
 - Irritación en la boca
 - Depresión
 - Cefalea, sensación de aleración en la piel o entumecimiento en las extremidades.
 - Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio
 - Cambios en los resultados de los análisis de sangre realizados para comprobar la función hepática.
 - Picazón, sequedad en la piel. Pérdida del cabello.
 - Erupción cutánea donde la piel puede descamarse
- Informe a su médico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

Efectos adversos frecuentes:

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

Efectos adversos poco frecuentes:

- Cambios en el crecimiento de las pestañas.
- Excesiva presencia de pelo corporal y facial.
- Cambios en las cejas.
- Uñas quebradizas y desprendidas.

Raras (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Dolor y enrojecimiento u hormigueo de las manos y/o pies.

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

- Ulceración o perforación de la córnea.
- Ampollas o descamación grave de la piel (Síndrome de Steven – Johnson)

5. Conservación de Erlonix

Erlonix se debe conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Presentación:

Erlonix 150 mg: 1 frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de Erlonix, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Proyecto de prospecto

ERLONIX

Erlotinib 25mg, 100mg y 150mg
Comprimidos recubiertos – Uso Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada comprimido, contiene:

Principio activo: erlotinib (como clorhidrato) 25, 100 o 150 mg

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, laurilsulfato de sodio, talco, estearato de magnesio.

Cubierta del comprimido: hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Agente antineoplásico, inhibidor de tirosina quinasa. Código ATC: L01X E03

INDICACIONES:

1) Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

ERLONIX está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

ERLONIX en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, con compuestos de platino.

ERLONIX también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, de al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior.

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.

2) Cáncer de páncreas:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1) se expresa en la superficie de las células tanto normales como atípicas. En algunas células tumorales este receptor cumple un rol clave en la supervivencia y proliferación de éstas en caso de mutación del EGFR.

ERLONIX inhibe reversiblemente la actividad quinasa del EGFR, inhibiendo potentemente la autofosforilación intracelular de los residuos de tirosina asociados con el receptor y por consiguiente inhibe la cadena de señalización subsecuente. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosforilación de tirosina en EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. 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.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de ERLONIX para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de ERLONIX al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. La afinidad de erlotinid por el receptor EGFR con delección en el exón 19 o mutación del exón 21 (L858R) es mayor que la que presenta por el receptor en estado normal. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR

Efectos farmacodinámicos

ERLONIX es un potente inhibidor del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 in vitro.

El tratamiento previo o la co-administración de ERLONIX no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece disminuir la biodisponibilidad oral del midazolam. ERLONIX no afecta 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 pacientes tratados con ERLONIX se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protombina o en el INR.

La combinación de ERLONIX y una estatina puede aumentar ligeramente el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.

No se conocen efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de gemcitabina.

ERLONIX incrementa levemente las concentraciones de platino, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como trastornos renales.

No se presentan efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de capecitabina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad quedaron demostradas en ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes que presentan mutaciones activadoras del EGFR en CPNM en monoterapia como tratamiento de primera línea y como tratamiento de mantenimiento y en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: ERLONIX es bien absorbido por vía oral y tiene una amplia fase de absorción. Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de ERLONIX se obtienen a las 4 horas, aproximadamente. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta de ERLONIX es del 59 % y que la exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos. La solubilidad de erlotinid es pH dependiente y disminuye al aumentar este último.

Distribución: ERLONIX tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l. En sangre tiene una alta proporción de unión a proteínas plasmáticas aproximadamente del 95 %. ERLONIX se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG). Presenta buena distribución dentro del tejido tumoral en humanos. Se determinó los niveles de ERLONIX en muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas realizadas tras 9 días de tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de ERLONIX en tejido tumoral con una media global del 63 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio. Los metabolitos activos principales en el tumor, se encuentran en un promedio global del 113 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio.

Biotransformación: En humanos, ERLONIX 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 ERLONIX el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.

Se le conocen tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de ERLONIX, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a ERLONIX en ensayos no clínicos in vitro y en modelos tumorales in vivo. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10 % de ERLONIX y muestran una farmacocinética similar a la de ERLONIX.

Eliminación: ERLONIX se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90 %) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9 %). Menos del 2 % de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. El aclaramiento aparente medio de ERLONIX administrado como monoterapia es de 4,47 l/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:

No se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y etnia del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de ERLONIX fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del aclaramiento de ERLONIX. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores presentan un índice incrementado de aclaramiento de ERLONIX y concentraciones plasmáticas medias dos veces menores que las de no fumadores.

En base a estos datos farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con ERLONIX, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide incrementó la exposición alrededor de un 11 %.

En pacientes con cáncer pancreático que fueron tratados con ERLONIX y gemcitabina las covariantes que afectan al aclaramiento de ERLONIX en los pacientes del estudio pancreático son muy similares a las observadas para el tratamiento como monoterapia. No se han identificado nuevos efectos covariantes. La co-administración de gemcitabina no tuvo efecto en el aclaramiento plasmático de ERLONIX.

Población pediátrica: no se poseen datos específicos en pacientes pediátricos.

Población anciana: no se poseen datos específicos en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática:ERLONIX se aclara principalmente en el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7 - 9) la media geométrica del AUC_{0-ty} la C_{max} de ERLONIX fue 27000 ng•h/mL y 805 ng/mL, respectivamente, en comparación con 29300 ng•h/mL y 1090 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 de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se considera que esta diferencia no es clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de ERLONIX. El aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asocia con un índice de aclaramiento de ERLONIX más lento.

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

POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN:

El tratamiento con ERLONIX debe ser supervisado por un médico o especialista con experiencia en el empleo de terapias anti-cancerosas.

Pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR (presencia de delección en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) previo a la iniciación de la terapia con ERLONIX en pacientes con CPNM avanzado o metastásico sin tratamiento previo.

La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable.

Pacientes con cáncer de páncreas:

La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 100 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (consultar la información técnica de gemcitabina para la indicación de cáncer de páncreas).

Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable. Se deberá evaluar la continuidad del tratamiento con ERLONIX en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4 - 8 semanas del tratamiento, ya que puede estar relacionado con una menor efectividad de la terapia antineoplásica.

Modificaciones de dosis

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

ERLONIX está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

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

Discontinuar el tratamiento con ERLONIX ante:

- Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Hepatotoxicidad severa que no resuelve o mejora significativamente por 3 semanas.
- Perforación gastrointestinal.
- Trastornos severos de la piel vesiculares, ampulosos y exfoliativos.
- Perforación de cornea o ulceración severa.

Suspender el tratamiento con ERLONIX:

- Mientras se realiza el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Por toxicidad renal severa, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Pacientes sin disfunción hepática pre-existente que presenten más de 3 veces el límite superior de bilirrubina total o más de 5 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Pacientes con disfunción hepática pre-existente o obstrucción biliar que presenten más de 2 veces las el nivel de bilirrubinas o más de 3 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también considerarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Presencia de diarrea severa que no responde al tratamiento medicamentoso.
- Queratitis grado 3-4 o grado dos que dure más de 2 semanas.

- Desórdenes oculares agudos o incrementales tales como dolor ocular, deberá evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.

Reducir ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Si ocurren reacciones severas con el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 tales como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, pomelo o jugo de pomelo, o con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y CYP1A2 como ciprofloxacina. Tratar de evitar el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4.
- Cuando se reinicie la terapia luego de suspender el tratamiento, una vez alcanzado nivel de toxicidad basal o grado 1.

Aumentar ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Uso concomitante con inductores del CYP3A4, como rifampicina, fífabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 450 mg. Evitar el uso concomitante con los anteriores.
- En fumadores incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 300 mg, retomar la dosis recomendada una vez que se abandone el cigarrillo. No se recomienda el consumo de tabaco.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a ERLONIX o a alguno de los excipientes
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Evaluación del estado mutacional del EGFR:

Cuando se evalúa el estado mutacional del EGFR (presencia de delección en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) de un paciente, es importante elegir una metodología validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Fumadores:

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

Enfermedad pulmonar intersticial:

Las reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con casos fatales son poco frecuentes. Las reacciones relacionadas incluyen neumonitis, neumonitis por hipersensibilidad,

neumonía intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar.

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 ERLONIX hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con ERLONIX y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la mayor posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con ERLONIX e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal:

La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. De ser necesario se recomienda reducciones de dosis en fracciones de 50 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación. Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

En raros casos, se puede producir hipokalemia y fallo renal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). 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 ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal grave.

Hepatitis, fallo hepático:

ERLONIX se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a ERLONIX 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 ERLONIX a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de ERLONIX. Casos poco frecuentes de fallo hepático pueden producirse con el uso de ERLONIX, factores que podrían contribuir son 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 función hepática de forma periódica. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal:

El aumento del riesgo en la aparición de perforación gastrointestinal es poco frecuente. Este riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con ERLONIX debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:

Pueden producirse alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que pueden tener consecuencias mortales. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave.

Trastornos oculares:

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. ERLONIX 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 queratitis y ulceraciones. Son poco frecuentes los casos de ulceración o perforación de la córnea por el consumo de ERLONIX.

Interacciones con otros medicamentos:

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

ERLONIX 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 ERLONIX y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de ERLONIX cuando se co-administre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de ERLONIX con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de ERLONIX 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 con ERLONIX, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de ERLONIX.

Intolerancia a los excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas en la absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.ERLONIX y otros sustratos del CYP

ERLONIX 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 ERLONIX se coadministra con ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a ERLONIX aumenta significativamente. No se ha determinado la relevancia clínica de

este aumento. Se debe tener precaución cuando ciprofloxacina o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con ERLONIX. Si se observan reacciones adversas relacionadas con ERLONIX, la dosis de ERLONIX puede reducirse.

El tratamiento previo o la co-administración de ERLONIX no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece disminuir la biodisponibilidad oral del midazolam. ERLONIX no afecta 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, ERLONIX 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 ERLONIX, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de ERLONIX y aumentan la concentración plasmática de ERLONIX. El uso concomitante de ERLONIX con ketoconazol (potente inhibidor del CYP3A4), produce el aumento de la exposición a ERLONIX. Debe tenerse precaución cuando se combine ERLONIX 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 ERLONIX, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de ERLONIX y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de ERLONIX. La coadministración de rifampicina con ERLONIX disminuye la concentración plasmática de este último. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ERLONIX con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de ERLONIX 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 ERLONIX. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

ERLONIX y anticoagulantes derivados de la cumarina

En pacientes tratados con ERLONIX se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protombina o en el INR.

ERLONIX y estatinas

La combinación de ERLONIX y una estatina puede aumentar ligeramente el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.

ERLONIX y fumadores

La concentración plasmática tras la administración de ERLONIX en fumadores se ve reducida en comparación con no fumadores. Por tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible previo a iniciar el tratamiento con ERLONIX, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de ERLONIX será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

ERLONIX e inhibidores de la P-glicoproteína

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

ERLONIX y medicamentos que alteran el pH

ERLONIX se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de ERLONIX y por lo tanto su biodisponibilidad. La coadministración de ERLONIX con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuye la concentración plasmática de ERLONIX. La administración concomitante de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H2, disminuye la concentración plasmática de ERLONIX. No es probable que un aumento de la dosis de ERLONIX cuando se coadministre con tales agentes compense la pérdida en la exposición. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de ERLONIX pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen deberá evitarse la combinación de ERLONIX con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con ERLONIX, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de ERLONIX. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar ERLONIX al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

ERLONIX y Gemcitabina

No se conocen efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de ERLONIX ni tampoco efectos significativos de erlonitib en la farmacocinética de gemcitabina.

ERLONIX y Carboplatino/Paclitaxel

ERLONIX incrementa levemente las concentraciones de platino, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como trastornos renales. No se presentan efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de ERLONIX.

ERLONIX y Capecitabina

Capecitabina puede incrementar la concentración de ERLONIX. No se presentan efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de capecitabina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la ERLONIX o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Embarazo

Embarazo Categoría tipo D

No hay datos relativos al uso de ERLONIX en mujeres embarazadas. ERLONIX no han mostrado evidencia de teratogenicidad o parto anormal en animales. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en el embarazo, ya que en ratas y conejos ha mostrado un incremento de la letalidad embrio/fetal. El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Lactancia

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

Fertilidad

En animales no se han mostrado evidencia de alteración de la fertilidad, sin embargo, se han mostrado efectos sobre los parámetros reproductivos. Por lo que no se puede excluir un efecto adverso en la fertilidad. No se conoce el riesgo potencial en humanos

EFFECTOS 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 ERLONIX y la alteración de la habilidad mental.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Cuando ERLONIX es administrado en monoterapia las reacciones adversas más frecuentes observadas son rash y diarrea. El tiempo que tardan en aparecer es aproximadamente 8 y 12 días, respectivamente. Otras reacciones pueden incluir infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis; anorexia; queratoconjuntivitis seca; sequedad de la piel; prurito; dermatitis acneiforme; conjuntivitis; enfermedad pulmonar intersticial; disnea; tos; náuseas; vómitos; estomatitis; dolor abdominal; perforación gastrointestinal; fatiga; deshidratación; hipokalemia; fallo renal; hepatotoxicidad y alteración de enzimas hepáticas.

El rash suele aparecer 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 usen ropa para protegerse y/o protección solar

Cuando ERLONIX es administrado en combinación con gemcitabina las reacciones adversas más frecuentes que se observan son fatiga, rash y diarrea. La mediana del tiempo de aparición de rash y diarrea es de 10 y 15 días, respectivamente. Otras reacciones pueden incluir infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis; fiebre; escalofríos; pérdida de peso; depresión; alopecia; neuropatía; cefalea; accidente cerebrovascular; arritmias; infarto de miocardio/isquemia, anemia incluyendo anemia microangiopática con trombocitopenia; tos; estomatitis; pancreatitis; dispepsia; flatulencia; perforación gastrointestinal; deshidratación; hipokalemia; fallo renal; hepatotoxicidad y alteración de enzimas hepáticas.

Resumen tabulado de reacciones adversas según su frecuencia

Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos oculares

- Frecuentes: Queratitis, Conjuntivitis.
- Poco frecuentes: Cambios en las pestañas (Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento, y engrosamiento excesivo de las pestañas.).
- Muy rara: Perforación de la córnea, Ulceración de la córnea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Frecuentes: Epistaxis .
- Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI).

Trastornos gastro-intestinales

- Muy frecuentes: Diarrea.
- Frecuentes: Hemorragias gastro-intestinales.
- Poco frecuentes: Perforación gastro-intestinal.

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: Anormalidades en el test de función hepática.
- Rara: Fallo hepático.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuentes: Alopecia, Piel seca, Paroniquia, Foliculitis, Rash, Acné/Dermatitis acneiforme, Grietas en la piel.
- Poco frecuentes: Hirsutismo, Cambios en las cejas, Uñas quebradizas y sueltas, Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación.
- Muy rara: Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Descripción de algunas reacciones adversas

Enfermedad pulmonar intersticial:

Pueden producirse casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), o síntomas similares a ésta con casos fatales. Las reacciones relacionadas incluyen neumonitis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar.

Detener el tratamiento con ERLONIX en aquellos pacientes que presenten síntomas pulmonares agudos, inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, hasta realizarse una evaluación diagnóstica. Suspender el tratamiento con ERLONIX, de confirmarse del diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Los pacientes en tratamiento con ERLONIX en combinación con gemcitabina tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidad semejante a enfermedad pulmonar intersticial, por lo que deben ser monitorizados cuidadosamente.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico:

La diarrea es una reacción adversa frecuente, de ser moderada o grave debe ser tratada con medicación específica, por ejemplo, loperamida.

En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. Puede producirse deshidratación secundaria a diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos. De ser ésta grave, puede producir hipokalemia y fallo renal. La terapia con ERLONIX deberá ser interrumpida y deberán adoptarse medidas apropiadas para la rehidratación, por vía intravenosa de ser necesario, en aquellos pacientes con casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen extrema deshidratación, especialmente en grupos con factores de riesgo agravantes tales como medicación concomitante, síntomas o enfermedades pre-existentes u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo edad avanzada. En estos pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Insuficiencia renal

Pueden producirse casos de Síndrome hepatorenal, fallo renal agudo, e insuficiencia renal durante el tratamiento con ERLONIX. El fallo renal puede ser secundario a un severo fallo hepático o a una deshidratación excesiva. Detener la terapia con ERLONIX en caso de fallo renal hasta que la toxicidad renal resuelva. Monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, fallo hepático:

Casos poco frecuentes de fallo hepático o síndrome hepatorenal pueden producirse con el uso de ERLONIX en pacientes con función hepática normal, el riesgo de hepatotoxicidad podría verse incrementado en pacientes con disfunción hepática pre-existente. Otros factores que podrían contribuir incluyen el uso concomitante de medicación hepatotóxica.

Durante la terapia con ERLONIX se recomienda realizar estudios de función hepática periódicos que incluyan transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. La frecuencia de los examen de función hepática debe ser incrementada en pacientes con disfunción hepática previa, obstrucción biliar o durante el uso de medicación hepatotóxica concomitante. No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática.

Perforación gastrointestinal:

Perforación gastrointestinal incluyendo casos fatales puede ocurrir en pacientes en tratamiento con ERLONIX. Pacientes con historia previa de úlcera péptica o enfermedad diverticular pueden ver aumentado el riesgo de perforación. Pacientes que reciben concomitantemente agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, pueden también ver aumentado el riesgo de perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:

Pueden producirse alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que pueden tener consecuencias fatales.

Trastornos oculares:

Disminución de la producción lacrimal, crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis seca y queratitis pueden ocurrir con el uso de ERLONIX como tratamiento antineoplásico, estos efectos pueden llevar a perforación o ulceración de la cornea. Remitir inmediatamente a un especialista en oftalmología en caso de agudización o empeoramiento de signos y síntomas como inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, enrojecimiento y/o dolor ocular. En caso de confirmarse el diagnóstico de queratitis ulcerativa, discontinuar o suspender el tratamiento con ERLONIX. El uso de lentes de contacto, antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave son factores de riesgo para queratitis y ulceraciones.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Dosis orales únicas de ERLONIX de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer son bien toleradas. Dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas tras sólo unos pocos días de tratamiento. Un aumento inaceptable de las reacciones adversas, tales como diarrea, rash y un aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas, pueden ocurrir por encima de la dosis recomendada.

Tratamiento

En caso de que exista sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ERLONIX e iniciar 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

PERÍODO DE VALIDEZ

2 (dos) años

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C, en su estuche original al abrigo de la luz y la humedad.

PRESENTACION:

Frascos blancos redondos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contiene 30 comprimidos recubiertos. Cada envase contiene un frasco.

ERLONIX 25 mg, envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

ERLONIX100 mg, envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

ERLONIX 150 mg, envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N:

Laboratorios Aspen S.A

Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina


**firma
Digital**
RABOSTO Hugo


**firma
Digital**
DURANTE Lorena Natalia
Directora técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ERLONIX
ERLOTINIB

Comprimidos Recubiertos de 25 mg
Uso Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada comprimido de 25 mg contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 26,18 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 35 mg, almidón glicolato de sodio 8 mg, laurilsulfato de sodio 1 mg, talco 1 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 2 mg, talco 0,50 mg, dióxido de titanio 1 mg, polietilenglicol 6000 0,50 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Agente antineoplásico, inhibidor de tirosina quinasa.

Código ATC: L01X E03

INDICACIONES:

1) Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

ERLONIX está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

ERLONIX en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, con compuestos de platino.

ERLONIX también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, de al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior.

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.

2) Cáncer de páncreas:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1) se expresa en la superficie de las células tanto normales como atípicas. En algunas células tumorales este receptor cumple un rol clave en la supervivencia y proliferación de éstas en caso de mutación del EGFR.

ERLONIX inhibe reversiblemente la actividad quinasa del EGFR, inhibiendo potentemente la autofosforilación intracelular de los residuos de tirosina asociados con el receptor y por consiguiente inhibe la cadena de señalización subsecuente. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosforilación de tirosina en EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. 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.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de ERLONIX para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de ERLONIX al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. La afinidad de erlotinib por el receptor EGFR con delección en el exón 19 o mutación del exón 21 (L858R) es mayor que la que presenta por el receptor en estado normal. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR

Efectos farmacodinámicos

ERLONIX es un potente inhibidor del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 in vitro.

El tratamiento previo o la co-administración de ERLONIX no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece disminuir la biodisponibilidad oral del midazolam. ERLONIX no afecta 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 pacientes tratados con ERLONIX se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protombina o en el INR.

La combinación de ERLONIX y una estatina puede aumentar ligeramente el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.

No se conocen efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de gemcitabina.

ERLONIX incrementa levemente las concentraciones de platino, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como trastornos renales.

No se presentan efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de capecitabina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad quedaron demostradas en ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes que presentan mutaciones activadoras del EGFR en CPNM en monoterapia como tratamiento de primera línea y como tratamiento de mantenimiento y en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: ERLONIX es bien absorbido por vía oral y tiene una amplia fase de absorción. Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de ERLONIX se obtienen a las 4 horas, aproximadamente. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta de ERLONIX es del 59 % y que la exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos. La solubilidad de erlotinib es pH dependiente y disminuye al aumentar este último.

Distribución: ERLONIX tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l. En sangre tiene una alta proporción de unión a proteínas plasmáticas aproximadamente del 95 %. ERLONIX se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa (AAG). Presenta buena distribución dentro del tejido tumoral en humanos. Se determinó los niveles de ERLONIX en muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas realizadas tras 9 días de tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de ERLONIX en tejido tumoral con una media global del 63 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio. Los metabolitos activos principales en el tumor, se encuentran en un promedio global del 113 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio.

Biotransformación: En humanos, ERLONIX 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 ERLONIX el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.

Se le conocen tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de ERLONIX, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a ERLONIX en ensayos no clínicos in vitro y en modelos tumorales in vivo. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10 % de ERLONIX y muestran una farmacocinética similar a la de ERLONIX.

Eliminación: ERLONIX se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90 %) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9 %). Menos del 2 % de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. El aclaramiento aparente medio de ERLONIX administrado como monoterapia es de 4,47 l/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:

No se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y etnia del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de ERLONIX fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del aclaramiento de ERLONIX. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores presentan un índice incrementado de aclaramiento de ERLONIX y concentraciones plasmáticas medias dos veces menores que las de no fumadores.

En base a estos datos farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con ERLONIX, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide incrementó la exposición alrededor de un 11 %.

En pacientes con cáncer pancreático que fueron tratados con ERLONIX y gemcitabina las covariantes que afectan al aclaramiento de ERLONIX en los pacientes del estudio pancreático son muy similares a las observadas para el tratamiento como monoterapia. No se han identificado nuevos efectos covariantes. La co-administración de gemcitabina no tuvo efecto en el aclaramiento plasmático de ERLONIX.

Población pediátrica: no se poseen datos específicos en pacientes pediátricos.

Población anciana: no se poseen datos específicos en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: ERLONIX se aclara principalmente en el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7 - 9) la media geométrica del AUC_{0-ty} y la C_{max} de ERLONIX fue 27000 ng•h/mL y 805 ng/mL, respectivamente, en comparación con 29300 ng•h/mL y 1090 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 de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se considera que esta diferencia no es clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de ERLONIX. El aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asocia con un índice de aclaramiento de ERLONIX más lento.

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

POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN:

El tratamiento con ERLONIX debe ser supervisado por un médico o especialista con experiencia en el empleo de terapias anti-cancerosas.

Pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR (presencia de delección en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) previo a la iniciación de la terapia con ERLONIX en pacientes con CPNM avanzado o metastásico sin tratamiento previo.

La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable.

Pacientes con cáncer de páncreas:

La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 100 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (consultar la información técnica de gemcitabina para la indicación de cáncer de páncreas).

Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable. Se deberá evaluar la continuidad del tratamiento con ERLONIX en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4 - 8 semanas del tratamiento, ya que puede estar relacionado con una menor efectividad de la terapia antineoplásica.

Modificaciones de dosis

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

ERLONIX está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

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

Discontinuar el tratamiento con ERLONIX ante:

- Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Hepatotoxicidad severa que no resuelve o mejora significativamente por 3 semanas.
- Perforación gastrointestinal.
- Trastornos severos de la piel vesiculares, ampulosos y exfoliativos.
- Perforación de córnea o ulceración severa.

Suspender el tratamiento con ERLONIX ante:

- Mientras se realiza el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Por toxicidad renal severa, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Pacientes sin disfunción hepática pre-existente que presenten más de 3 veces el límite superior de bilirrubina total o más de 5 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Pacientes con disfunción hepática pre-existente u obstrucción biliar que presenten más de 2 veces las el nivel de bilirrubinas o más de 3 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también considerarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Presencia de diarrea severa que no responde al tratamiento medicamentoso.
- Queratitis grado 3-4 o grado dos que dure más de 2 semanas.
- Desórdenes oculares agudos o incrementales tales como dolor ocular, deberá evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.

Reducir ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Si ocurren reacciones severas con el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 tales como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, pomelo o jugo de pomelo, o con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y CYP1A2 como ciprofloxacina. Tratar de evitar el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4.
- Cuando se reinicie la terapia luego de suspender el tratamiento, una vez alcanzado nivel de toxicidad basal o grado I.

Aumentar ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Uso concomitante con inductores del CYP3A4, como rifampicina, fefabutina, rifapentina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 450 mg. Evitar el uso concomitante con los anteriores.
- En fumadores incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 300 mg, retomar la dosis recomendada una vez que se abandone el cigarrillo. No se recomienda el consumo de tabaco.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a ERLONIX o a alguno de los excipientes
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**Evaluación del estado mutacional del EGFR:**

Cuando se evalúa el estado mutacional del EGFR (presencia de delección en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) de un paciente, es importante elegir una metodología validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Fumadores:

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

Enfermedad pulmonar intersticial:

Las reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con casos fatales son poco frecuentes. Las reacciones relacionadas incluyen neumonitis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar.

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 ERLONIX hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con ERLONIX y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la mayor posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con ERLONIX e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal:

La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. De ser necesario se recomienda reducciones de dosis en fracciones de 50 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación. Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

En raros casos, se puede producir hipokalemia y fallo renal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). 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 ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal grave.

Hepatitis, fallo hepático:

ERLONIX se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a ERLONIX 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 ERLONIX a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de ERLONIX. Casos poco frecuentes de fallo hepático pueden producirse con el uso de ERLONIX, factores que podrían contribuir

son 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 función hepática de forma periódica. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal:

El aumento del riesgo en la aparición de perforación gastrointestinal es poco frecuente. Este riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con ERLONIX debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:

Pueden producirse alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que pueden tener consecuencias mortales. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave.

Infarto de miocardio/isquemia

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

Accidente cerebrovascular

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

Anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia

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

Trastornos oculares:

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. ERLONIX 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 queratitis y ulceraciones. Son poco frecuentes los casos de ulceración o perforación de la córnea por el consumo de ERLONIX.

Interacciones con otros medicamentos:

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

ERLONIX 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 ERLONIX y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de ERLONIX cuando se co-administre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de ERLONIX con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de ERLONIX 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 con ERLONIX, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de ERLONIX.

Intolerancia a los excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas en la absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

ERLONIX y otros sustratos del CYP

ERLONIX 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 ERLONIX se coadministra con ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a ERLONIX aumenta significativamente. No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. Se debe tener precaución cuando ciprofloxacina o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con ERLONIX. Si se observan reacciones adversas relacionadas con ERLONIX, la dosis de ERLONIX puede reducirse.

El tratamiento previo o la co-administración de ERLONIX no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece disminuir la biodisponibilidad oral del midazolam. ERLONIX no afecta 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, ERLONIX 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 ERLONIX, el metabolismo extra hepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de ERLONIX y aumentan la concentración plasmática de ERLONIX. El uso concomitante de ERLONIX con ketoconazol (potente inhibidor del CYP3A4), produce el aumento de la exposición a ERLONIX. Debe tenerse precaución cuando se combine ERLONIX 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 ERLONIX, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de ERLONIX y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de ERLONIX. La coadministración de rifampicina con ERLONIX disminuye la concentración plasmática de este último. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ERLONIX con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de ERLONIX 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. fénitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hiperico (*hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con ERLONIX. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

ERLONIX y anticoagulantes derivados de la cumarina

En pacientes tratados con ERLONIX se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protombina o en el INR.

ERLONIX y estatinas

La combinación de ERLONIX y una estatina puede aumentar ligeramente el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.

ERLONIX y fumadores

La concentración plasmática tras la administración de ERLONIX en fumadores se ve reducida en comparación con no fumadores. Por tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible previo a iniciar el tratamiento con ERLONIX, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de ERLONIX será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

ERLONIX e inhibidores de la P-glicoproteína

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

ERLONIX y medicamentos que alteran el pH

ERLONIX se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de ERLONIX y por lo tanto su biodisponibilidad. La coadministración de ERLONIX con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuye la concentración plasmática de ERLONIX. La administración concomitante de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H₂, disminuye la concentración plasmática de ERLONIX. No es probable que un aumento de la dosis de ERLONIX cuando se coadministre con tales agentes compense la pérdida en la exposición. No se ha

investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de ERLONIX pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen deberá evitarse la combinación de ERLONIX con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con ERLONIX, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de ERLONIX. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar ERLONIX al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

ERLONIX y Gemcitabina

No se conocen efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de ERLONIX ni tampoco efectos significativos de erlonitib en la farmacocinética de gemcitabina.

ERLONIX y Carboplatino/Paclitaxel

ERLONIX incrementa levemente las concentraciones de platino, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como trastornos renales. No se presentan efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de ERLONIX.

ERLONIX y Capecitabina

Capecitabina puede incrementar la concentración de ERLONIX. No se presentan efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de capecitabina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la ERLONIX o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Embarazo

Embarazo Categoría tipo D

No hay datos relativos al uso de ERLONIX en mujeres embarazadas. ERLONIX no han mostrado evidencia de teratogenicidad o parto anormal en animales. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en el embarazo, ya que en ratas y conejos ha mostrado un incremento de la letalidad embrio/fetal. El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Lactancia

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

Fertilidad

En animales no se han mostrado evidencia de alteración de la fertilidad, sin embargo, se han mostrado efectos sobre los parámetros reproductivos. Por lo que no se puede excluir un efecto adverso en la fertilidad. No se conoce el riesgo potencial en humanos

EFFECTOS 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 ERLONIX y la alteración de la habilidad mental.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Cuando ERLONIX es administrado en monoterapia las reacciones adversas más frecuentes observadas son rash y diarrea. El tiempo que tardan en aparecer es aproximadamente 8 y 12 días, respectivamente. Otras reacciones pueden incluir infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis; anorexia; queratoconjuntivitis seca; sequedad de la piel; prurito; dermatitis acneiforme; conjuntivitis; enfermedad pulmonar intersticial; disnea; tos; náuseas; vómitos; estomatitis; dolor abdominal; perforación gastrointestinal; fatiga; deshidratación; hipokalemia; fallo renal; hepatotoxicidad y alteración de enzimas hepáticas.

El rash suele aparecer 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 usen ropa para protegerse y/o protección solar

Cuando ERLONIX es administrado en combinación con gemcitabina las reacciones adversas más frecuentes que se observan son fatiga, rash y diarrea. La mediana del tiempo de aparición de rash y diarrea es de 10 y 15 días, respectivamente. Otras reacciones pueden incluir infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis; fiebre; escalofríos; pérdida de peso; depresión; alopecia; neuropatía; cefalea; accidente cerebrovascular; arritmias; infarto de miocardio/isquemia; anemia incluyendo anemia microangiopática con trombocitopenia; tos; estomatitis; pancreatitis; dispepsia; flatulencia; perforación gastrointestinal; deshidratación; hipokalemia; fallo renal; hepatotoxicidad y alteración de enzimas hepáticas.

Resumen tabulado de reacciones adversas según su frecuencia

Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos oculares

- Frecuentes: Queratitis, Conjuntivitis.
- Poco frecuentes: Cambios en las pestañas (Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento, y engrosamiento excesivo de las pestañas.).
- Muy rara: Perforación de la córnea, Ulceración de la córnea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Frecuentes: Epistaxis.
- Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI).

Trastornos gastro-intestinales

- Muy frecuentes: Diarrea.
- Frecuentes: Hemorragias gastro-intestinales.
- Poco frecuentes: Perforación gastro-intestinal.

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: Anormalidades en el test de función hepática.
- Rara: Fallo hepático.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuentes: Alopecia, Piel seca, Paroniquia, Foliculitis, Rash, Acné/Dermatitis acneiforme, Grietas en la piel.
- Poco frecuentes: Hirsutismo, Cambios en las cejas, Uñas quebradizas y sueltas, Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación.
- Muy rara: Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Descripción de algunas reacciones adversas*Enfermedad pulmonar intersticial:*

Pueden producirse casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), o síntomas similares a ésta con casos fatales. Las reacciones relacionadas incluyen neumonitis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar.

Detener el tratamiento con ERLONIX en aquellos pacientes que presenten síntomas pulmonares agudos, inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, hasta realizarse una evaluación diagnóstica. Suspender el tratamiento con ERLONIX, de confirmarse del diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Los pacientes en tratamiento con ERLONIX en combinación con gemcitabina tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidad semejante a enfermedad pulmonar intersticial, por lo que deben ser monitorizados cuidadosamente.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico:

La diarrea es una reacción adversa frecuente, de ser moderada o grave debe ser tratada con medicación específica, por ejemplo, loperamida.

En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. Puede producirse deshidratación secundaria a diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos. De ser ésta grave, puede producir hipokalemia y fallo renal. La terapia con ERLONIX deberá ser interrumpida y deberán adoptarse medidas apropiadas para la rehidratación, por vía intravenosa de ser necesario, en aquellos pacientes con casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen extrema deshidratación, especialmente en grupos con factores de riesgo agravantes tales como medicación concomitante, síntomas o enfermedades pre-existentes u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo edad avanzada. En estos pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Insuficiencia renal

Pueden producirse casos de Síndrome hepatorenal, fallo renal agudo, e insuficiencia renal durante el tratamiento con ERLONIX. El fallo renal puede ser secundario a un severo fallo hepático o a una deshidratación excesiva. Detener la terapia con ERLONIX en caso de fallo renal hasta que la toxicidad renal resuelva. Monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, fallo hepático:

Casos poco frecuentes de fallo hepático o síndrome hepatorenal pueden producirse con el uso de ERLONIX en pacientes con función hepática normal, el riesgo de hepatotoxicidad podría verse

incrementado en pacientes con disfunción hepática pre-existente. Otros factores que podrían contribuir incluyen el uso concomitante de medicación hepatotóxica.

Durante la terapia con ERLONIX se recomienda realizar estudios de función hepática periódicos que incluyan transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. La frecuencia de los exámenes de función hepática debe ser incrementada en pacientes con disfunción hepática previa, obstrucción biliar o durante el uso de medicación hepatotóxica concomitante. No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática.

Perforación gastrointestinal:

Perforación gastrointestinal incluyendo casos fatales puede ocurrir en pacientes en tratamiento con ERLONIX. Pacientes con historia previa de úlcera péptica o enfermedad diverticular pueden ver aumentado el riesgo de perforación. Pacientes que reciben concomitantemente agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, pueden también ver aumentado el riesgo de perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:

Pueden producirse alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que pueden tener consecuencias fatales.

Trastornos oculares:

Disminución de la producción lacrimal, crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis seca y queratitis pueden ocurrir con el uso de ERLONIX como tratamiento antineoplásico, estos efectos pueden llevar a perforación o ulceración de la córnea. Remitir inmediatamente a un especialista en oftalmología en caso de agudización o empeoramiento de signos y síntomas como inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, enrojecimiento y/o dolor ocular. En caso de confirmarse el diagnóstico de queratitis ulcerativa, discontinuar o suspender el tratamiento con ERLONIX. El uso de lentes de contacto, antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave son factores de riesgo para queratitis y ulceraciones.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Dosis orales únicas de ERLONIX de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer son bien toleradas. Dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas tras sólo unos pocos días de tratamiento. Un aumento inaceptable de las reacciones adversas, tales como diarrea, rash y un aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas, pueden ocurrir por encima de la dosis recomendada.

Tratamiento

En caso de que exista sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ERLONIX e iniciar 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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C, en su estuche original al abrigo de la luz y la humedad.

PRESENTACION:

Frascos blancos redondos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contiene 30 comprimidos recubiertos. Cada envase contiene un frasco.

ERLONIX 25 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N:

Laboratorios Aspen S.A

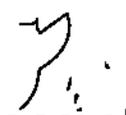
Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina


anmat
RABOSTO Hugo
CUIL 20083089521


anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
DURANTE Lorena Natalia
DU 22581970
Director técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8

ERLONIX
ERLOTINIB

Comprimidos Recubiertos de 100 mg

Uso Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada Comprimido de 100 mg contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 100 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 104,72 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 140 mg, almidón glicolato de sodio 32 mg, laurilsulfato de sodio 4 mg, talco 4 mg, estearato de magnesio 6 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 5 mg, talco 1,25 mg, dióxido de titanio 2,50 mg, polietilenglicol 6000 1,25 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Agente antineoplásico, inhibidor de tirosina quinasa.

Código ATC: L01X E03

INDICACIONES:

1) Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

ERLONIX está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

ERLONIX en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, con compuestos de platino.

ERLONIX también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, de al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior.

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.

2) Cáncer de páncreas:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1) se expresa en la superficie de las células tanto normales como atípicas. En algunas células tumorales este receptor cumple un rol clave en la supervivencia y proliferación de éstas en caso de mutación del EGFR.

ERLONIX inhibe reversiblemente la actividad quinasa del EGFR, inhibiendo potentemente la autofosforilación intracelular de los residuos de tirosina asociados con el receptor y por consiguiente inhibe la cadena de señalización subsecuente. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosforilación de tirosina en EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. 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.

Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente efectividad de ERLONIX para bloquear la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de ERLONIX al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. La afinidad de erlotinib por el receptor EGFR con delección en el exón 19 o mutación del exón 21 (L858R) es mayor que la que presenta por el receptor en estado normal. Se ha observado regresión tumoral en modelos de ratones con marcada expresión de mutaciones activadoras del EGFR.

Efectos farmacodinámicos

ERLONIX es un potente inhibidor del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 in vitro.

El tratamiento previo o la co-administración de ERLONIX no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece disminuir la biodisponibilidad oral del midazolam. ERLONIX no afecta 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 pacientes tratados con ERLONIX se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protombina o en el INR.

La combinación de ERLONIX y una estatina puede aumentar ligeramente el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.

No se conocen efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de gemcitabina.

ERLONIX incrementa levemente las concentraciones de platino, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como trastornos renales.

No se presentan efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de capecitabina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad quedaron demostradas en ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes que presentan mutaciones activadoras del EGFR en CPNM en monoterapia como tratamiento de primera línea y como tratamiento de mantenimiento y en combinación con gemcitabina como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: ERLONIX es bien absorbido por vía oral y tiene una amplia fase de absorción. Tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de ERLONIX se obtienen a las 4 horas, aproximadamente. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta de ERLONIX es del 59 % y que la exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos. La solubilidad de erlotinib es pH dependiente y disminuye al aumentar este último.

Distribución: ERLONIX tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l. En sangre tiene una alta proporción de unión a proteínas plasmáticas aproximadamente del 95 %. ERLONIX se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG). Presenta buena distribución dentro del tejido tumoral en humanos. Se determinó los niveles de ERLONIX en muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas realizadas tras 9 días de tratamiento, obteniéndose concentraciones medias de ERLONIX en tejido tumoral con una media global del 63 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio. Los metabolitos activos principales en el tumor, se encuentran en un promedio global del 113 % de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio.

Biotransformación: En humanos, ERLONIX 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 ERLONIX el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.

Se le conocen tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de ERLONIX, OSI-420 y OSI-413, producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a ERLONIX en ensayos no clínicos in vitro y en modelos tumorales in vivo. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10 % de ERLONIX y muestran una farmacocinética similar a la de ERLONIX.

Eliminación: ERLONIX se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (>90 %) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9 %). Menos del 2 % de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. El aclaramiento aparente medio de ERLONIX administrado como monoterapia es de 4,47 l/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:

No se ha observado relación clínicamente significativa entre el aclaramiento aparente predicho y la edad, peso, sexo y etnia del paciente. Los factores de los pacientes que se correlacionaban con la farmacocinética de ERLONIX fueron la bilirrubina total sérica, AAG y fumar en la actualidad. Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total y las concentraciones de AAG se asociaron con una reducción del aclaramiento de ERLONIX. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias. Sin embargo, los fumadores presentan un índice incrementado de aclaramiento de ERLONIX y concentraciones plasmáticas medias dos veces menores que las de no fumadores.

En base a estos datos farmacocinéticos, se debe aconsejar a los fumadores que dejen de fumar mientras estén en tratamiento con ERLONIX, ya que, de lo contrario, las concentraciones plasmáticas podrían verse reducidas.

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, la presencia de un opioide incrementó la exposición alrededor de un 11 %.

En pacientes con cáncer pancreático que fueron tratados con ERLONIX y gemcitabina las covariantes que afectan al aclaramiento de ERLONIX en los pacientes del estudio pancreático son muy similares a las observadas para el tratamiento como monoterapia. No se han identificado nuevos efectos covariantes. La co-administración de gemcitabina no tuvo efecto en el aclaramiento plasmático de ERLONIX.

Población pediátrica: no se poseen datos específicos en pacientes pediátricos.

Población anciana: no se poseen datos específicos en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: ERLONIX se aclara principalmente en el hígado. En pacientes con tumores sólidos y con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7 - 9) la media geométrica del AUC_{0-ty} y la C_{max} de ERLONIX fue 27000 ng•h/mL y 805 ng/mL, respectivamente, en comparación con 29300 ng•h/mL y 1090 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 de forma estadísticamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se considera que esta diferencia no es clínicamente relevante. No hay datos disponibles respecto a la influencia de la disfunción hepática grave en la farmacocinética de ERLONIX. El aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total se asocia con un índice de aclaramiento de ERLONIX más lento.

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

POSOLÓGIA Y DOSIFICACIÓN:

El tratamiento con ERLONIX debe ser supervisado por un médico o especialista con experiencia en el empleo de terapias anti-cancerosas.

Pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM):

Deberá realizarse el testeo para las mutaciones activadoras del EGFR (presencia de delección en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) previo a la iniciación de la terapia con ERLONIX en pacientes con CPNM avanzado o metastásico sin tratamiento previo.

La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable.

Pacientes con cáncer de páncreas:

La dosis diaria recomendada de ERLONIX es 100 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (consultar la información técnica de gemcitabina para la indicación de cáncer de páncreas).

Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable. Se deberá evaluar la continuidad del tratamiento con ERLONIX en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4 - 8 semanas del tratamiento, ya que puede estar relacionado con una menor efectividad de la terapia antineoplásica.

Modificaciones de dosis

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

ERLONIX está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg.

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

Discontinuar el tratamiento con ERLONIX ante:

- Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Hepatotoxicidad severa que no resuelve o mejora significativamente por 3 semanas.
- Perforación gastrointestinal.
- Trastornos severos de la piel vesiculares, ampulosos y exfoliativos.
- Perforación de cornea o ulceración severa.

Suspender el tratamiento con ERLONIX ante:

- Mientras se realiza el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.
- Por toxicidad renal severa, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Pacientes sin disfunción hepática pre-existente que presenten más de 3 veces el límite superior de bilirrubina total o más de 5 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Pacientes con disfunción hepática pre-existente o obstrucción biliar que presenten más de 2 veces las el nivel de bilirrubinas o más de 3 veces el nivel de transaminasas basal, deberá también considerarse si es necesario discontinuar el tratamiento.
- Presencia de diarrea severa que no responde al tratamiento medicamentoso.
- Queratitis grado 3-4 o grado dos que dure más de 2 semanas.
- Desórdenes oculares agudos o incrementales tales como dolor ocular, deberá evaluarse si es necesario discontinuar el tratamiento.

Reducir ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Si ocurren reacciones severas con el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 tales como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, toleandomicina, voriconazol, pomelo o jugo de pomelo, o con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y CYP1A2 como ciprofloxacina. Tratar de evitar el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4.
- Cuando se reinicie la terapia luego de suspender el tratamiento, una vez alcanzado nivel de toxicidad basal o grado 1.

Aumentar ERLONIX en fracciones de 50 mg

- Uso concomitante con inductores del CYP3A4, como rifampicina, fífabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 450 mg. Evitar el uso concomitante con los anteriores.
- En fumadores incrementar de a 50 mg en incrementos de a 2 semanas hasta un máximo de 300 mg, retomar la dosis recomendada una vez que se abandone el cigarrillo. No se recomienda el consumo de tabaco.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a ERLONIX o a alguno de los excipientes
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO*Evaluación del estado mutacional del EGFR:*

Cuando se evalúa el estado mutacional del EGFR (presencia de delección en el exón 19 o mutación por sustitución en el exón 21 (L858R) en muestras de tumor) de un paciente, es importante elegir una metodología validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

Fumadores:

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

Enfermedad pulmonar intersticial:

Las reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con casos fatales son poco frecuentes. Las reacciones relacionadas incluyen neumonitis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar.

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 ERLONIX hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con ERLONIX y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la mayor posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con ERLONIX e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal:

La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. De ser necesario se recomienda reducciones de dosis en fracciones de 50 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación. Además, en

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

En raros casos, se puede producir hipokalemia y fallo renal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). 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 ERLONIX en pacientes con insuficiencia renal grave.

Hepatitis, fallo hepático:

ERLONIX se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a ERLONIX 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 ERLONIX a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de ERLONIX. Casos poco frecuentes de fallo hepático pueden producirse con el uso de ERLONIX, factores que podrían contribuir son 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 función hepática de forma periódica. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN). No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave.

Perforación gastrointestinal:

El aumento del riesgo en la aparición de perforación gastrointestinal es poco frecuente. Este riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con ERLONIX debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:

Pueden producirse alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que pueden tener consecuencias mortales. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave.

Infarto de miocardio/isquemia

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

Accidente cerebrovascular

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

Anemia microangiopática hemolítica con trombocitopenia

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

microangiopática hemolítica con trombocitopenia.

Trastornos oculares:

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con ERLONIX debe ser interrumpido o suspendido. Si se diagnostica queratitis, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. ERLONIX 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 queratitis y ulceraciones. Son poco frecuentes los casos de ulceración o perforación de la córnea por el consumo de ERLONIX.

Interacciones con otros medicamentos:

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

ERLONIX 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 ERLONIX y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de ERLONIX cuando se co-administre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de ERLONIX con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de ERLONIX 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 con ERLONIX, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de ERLONIX.

Intolerancia a los excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas en la absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

ERLONIX y otros sustratos del CYP

ERLONIX 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 ERLONIX se coadministra con ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a ERLONIX aumenta significativamente. No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. Se debe tener precaución cuando ciprofloxacina o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con ERLONIX. Si se observan reacciones adversas relacionadas con ERLONIX, la dosis de ERLONIX puede reducirse.

El tratamiento previo o la co-administración de ERLONIX no altera el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece disminuir la biodisponibilidad oral del midazolam. ERLONIX no afecta 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, ERLONIX 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 ERLONIX, 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 metabolicen por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de ERLONIX y aumentan la concentración plasmática de ERLONIX. El uso concomitante de ERLONIX con ketoconazol (potente inhibidor del CYP3A4), produce el aumento de la exposición a ERLONIX. Debe tenerse precaución cuando se combine ERLONIX 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 ERLONIX, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de ERLONIX y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de ERLONIX. La coadministración de rifampicina con ERLONIX disminuye la concentración plasmática de este último. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ERLONIX con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de ERLONIX 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. fenitoina, carbamazepina, barbitúricos o Hipérico (*hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con ERLONIX. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos evitando los inductores potentes de la actividad del CYP3A4.

ERLONIX y anticoagulantes derivados de la cumarina

En pacientes tratados con ERLONIX se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protombina o en el INR.

ERLONIX y estatinas

La combinación de ERLONIX y una estatina puede aumentar ligeramente el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rhabdomiolisis.

ERLONIX y fumadores

La concentración plasmática tras la administración de ERLONIX en fumadores se ve reducida en comparación con no fumadores. Por tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible previo a iniciar el tratamiento con ERLONIX, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de ERLONIX será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo.

ERLONIX e inhibidores de la P-glicoproteína

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

ERLONIX y medicamentos que alteran el pH

ERLONIX se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de ERLONIX y por lo tanto su biodisponibilidad. La coadministración de ERLONIX con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuye la concentración plasmática de ERLONIX. La administración concomitante de Targeva con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H2, disminuye la concentración plasmática de ERLONIX. No es probable que un aumento de la dosis de ERLONIX cuando se coadministre con tales agentes compense la pérdida en la exposición. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de ERLONIX pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen deberá evitarse la combinación de ERLONIX con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con ERLONIX, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de ERLONIX. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar ERLONIX al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.

ERLONIX y Gemcitabina

No se conocen efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de ERLONIX ni tampoco efectos significativos de erlonitib en la farmacocinética de gemcitabina.

ERLONIX y Carboplatino/Paclitaxel

ERLONIX incrementa levemente las concentraciones de platino, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como trastornos renales. No se presentan efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de ERLONIX.

ERLONIX y Capecitabina

Capecitabina puede incrementar la concentración de ERLONIX. No se presentan efectos significativos de ERLONIX en la farmacocinética de capecitabina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la ERLONIX o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Embarazo

Embarazo Categoría tipo D

No hay datos relativos al uso de ERLONIX en mujeres embarazadas. ERLONIX no han mostrado evidencia de teratogenicidad o parto anormal en animales. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en el embarazo, ya que en ratas y conejos ha mostrado un incremento de la letalidad embrio/fetal. El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Lactancia

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

Fertilidad

En animales no se han mostrado evidencia de alteración de la fertilidad, sin embargo, se han mostrado efectos sobre los parámetros reproductivos. Por lo que no se puede excluir un efecto adverso en la fertilidad. No se conoce el riesgo potencial en humanos

EFFECTOS 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 ERLONIX y la alteración de la habilidad mental.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Cuando ERLONIX es administrado en monoterapia las reacciones adversas más frecuentes observadas son rash y diarrea. El tiempo que tardan en aparecer es aproximadamente 8 y 12 días, respectivamente. Otras reacciones pueden incluir infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis; anorexia; queratoconjuntivitis seca; sequedad de la piel; prurito; dermatitis acneiforme; conjuntivitis; enfermedad pulmonar intersticial; disnea; tos; náuseas; vómitos; estomatitis; dolor abdominal; perforación gastrointestinal; fatiga; deshidratación; hipokalemia; fallo renal; hepatotoxicidad y alteración de enzimas hepáticas.

El rash suele aparecer 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 usen ropa para protegerse y/o protección solar

Cuando ERLONIX es administrado en combinación con gemcitabina las reacciones adversas más frecuentes que se observan son fatiga, rash y diarrea. La mediana del tiempo de aparición de rash y diarrea es de 10 y 15 días, respectivamente. Otras reacciones pueden incluir infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis; fiebre; escalofríos; pérdida de peso; depresión; alopecia; neuropatía; cefalea; accidente cerebrovascular; arritmias; infarto de miocardio/isquemia, anemia incluyendo anemia

microangiopática con trombocitopenia; tos; estomatitis; pancreatitis; dispepsia; flatulencia; perforación gastrointestinal; deshidratación; hipokalemia; fallo renal; hepatotoxicidad y alteración de enzimas hepáticas.

Resumen tabulado de reacciones adversas según su frecuencia

Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos oculares

- Frecuentes: Queratitis, Conjuntivitis.
- Poco frecuentes: Cambios en las pestañas (Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento, y engrosamiento excesivo de las pestañas.).
- Muy rara: Perforación de la córnea, Ulceración de la córnea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Frecuentes: Epistaxis.
- Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial grave (EPI).

Trastornos gastro-intestinales

- Muy frecuentes: Diarrea.
- Frecuentes: Hemorragias gastro-intestinales.
- Poco frecuentes: Perforación gastro-intestinal.

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: Anormalidades en el test de función hepática.
- Rara: Fallo hepático.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuentes: Alopecia, Piel seca, Paroniquia, Foliculitis, Rash, Acné/Dermatitis acneiforme, Grietas en la piel.
- Poco frecuentes: Hirsutismo, Cambios en las cejas, Uñas quebradizas y sueltas, Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación.
- Muy rara: Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Descripción de algunas reacciones adversas

Enfermedad pulmonar intersticial:

Pueden producirse casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), o síntomas similares a ésta con casos fatales. Las reacciones relacionadas incluyen neumonitis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar.

Detener el tratamiento con ERLONIX en aquellos pacientes que presenten síntomas pulmonares agudos, inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, hasta realizarse una evaluación diagnóstica. Suspender el tratamiento con ERLONIX, de confirmarse del diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, e iniciar el tratamiento apropiado necesario.

Los pacientes en tratamiento con ERLONIX en combinación con gemcitabina tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidad semejante a enfermedad pulmonar intersticial, por lo que deben ser monitorizados cuidadosamente.

Diarrea, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico:

La diarrea es una reacción adversa frecuente, de ser moderada o grave debe ser tratada con medicación específica, por ejemplo, loperamida.

En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. Puede producirse deshidratación secundaria a diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos. De ser ésta grave, puede producir hipokalemia y fallo renal. La terapia con ERLONIX deberá ser interrumpida y deberán adoptarse medidas apropiadas para la rehidratación, por vía intravenosa de ser necesario, en aquellos pacientes con casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen extrema deshidratación, especialmente en grupos con factores de riesgo agravantes tales como medicación concomitante, síntomas o enfermedades pre-existentes u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo edad avanzada. En estos pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Insuficiencia renal

Pueden producirse casos de Síndrome hepatorenal, fallo renal agudo, e insuficiencia renal durante el tratamiento con ERLONIX. El fallo renal puede ser secundario a un severo fallo hepático o a una deshidratación excesiva. Detener la terapia con ERLONIX en caso de fallo renal hasta que la toxicidad renal resuelva. Monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio.

Hepatitis, fallo hepático:

Casos poco frecuentes de fallo hepático o síndrome hepatorenal pueden producirse con el uso de ERLONIX en pacientes con función hepática normal, el riesgo de hepatotoxicidad podría verse incrementado en pacientes con disfunción hepática pre-existente. Otros factores que podrían contribuir incluyen el uso concomitante de medicación hepatotóxica.

Durante la terapia con ERLONIX se recomienda realizar estudios de función hepática periódicos que incluyan transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. La frecuencia de los exámenes de función hepática debe ser incrementada en pacientes con disfunción hepática previa, obstrucción biliar o durante el uso de medicación hepatotóxica concomitante. No se recomienda el uso de ERLONIX en pacientes con disfunción hepática grave. El tratamiento con ERLONIX debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática.

Perforación gastrointestinal:

Perforación gastrointestinal incluyendo casos fatales puede ocurrir en pacientes en tratamiento con ERLONIX. Pacientes con historia previa de úlcera péptica o enfermedad diverticular pueden ver aumentado el riesgo de perforación. Pacientes que reciben concomitantemente agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, pueden también ver aumentado el riesgo de perforación gastrointestinal.

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel:

Pueden producirse alteraciones vesiculares, ampulosas y exfoliativas en la piel, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, que pueden tener consecuencias fatales.

Trastornos oculares:

"

Disminución de la producción lacrimal, crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis seca y queratitis pueden ocurrir con el uso de ERLONIX como tratamiento antineoplásico, estos efectos pueden llevar a perforación o ulceración de la cornea. Remitir inmediatamente a un especialista en oftalmología en caso de agudización o empeoramiento de signos y síntomas como inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, enrojecimiento y/o dolor ocular. En caso de confirmarse el diagnóstico de queratitis ulcerativa, discontinuar o suspender el tratamiento con ERLONIX. El uso de lentes de contacto, antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco grave son factores de riesgo para queratitis y ulceraciones.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Dosis orales únicas de ERLONIX de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer son bien toleradas. Dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas tras sólo unos pocos días de tratamiento. Un aumento inaceptable de las reacciones adversas, tales como diarrea, rash y un aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas, pueden ocurrir por encima de la dosis recomendada.

Tratamiento

En caso de que exista sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ERLONIX e iniciar 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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C, en su estuche original al abrigo de la luz y la humedad.

PRESENTACION:

Frascos blancos redondos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contiene 30 comprimidos recubiertos. Cada envase contiene un frasco.

ERLONIX 100 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N:

Laboratorios Aspen S.A

Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DURANTE Lorena Natalia
DU 22581970
Director técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos de 25 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Fórmula: Cada comprimido de 25 mg contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 26,18 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 35 mg, almidón glicolato de sodio 8 mg, laurilsulfato de sodio 1 mg, talco 1 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 2 mg, talco 0,50 mg, dióxido de titanio 1 mg, polietilenglicol 6000 0,50 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos. Uso oral

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C, al abrigo de la luz y de la humedad.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

LABORATORIOS ASPEN SA

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.


anmat
DURANTE Lorena Natalia
DU 22581970
Directora técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

21

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos de 100 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Fórmula: Cada Comprimido de 100 mg contiene:

Erlotinib(como clorhidrato) 100 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 104,72 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 140 mg, almidón glicolato de sodio 32 mg, laurilsulfato de sodio 4 mg, talco 4 mg, estearato de magnesio 6 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 5 mg, talco 1,25 mg, dióxido de titanio 2,50 mg, polietilenglicol 6000 1,25 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos. Uso oral

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C, al abrigo de la luz y de la humedad.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

LABORATORIOS ASPEN SA

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.



anmat

DURANTE Lorena Natalia
DU 22581970
Directora técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8



anmat
RABOSTO Hugo
CUIL 20083089521

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos de 150 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Fórmula: Cada comprimido de 150 mg contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 150 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 157,08 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 210 mg, almidón glicolato de sodio 48 mg, laurilsulfato de sodio 6 mg, talco 6 mg, estearato de magnesio 9 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 7,50 mg, talco 1,88 mg, dióxido de titanio 3,75 mg, polietilenglicol 6000 1,88 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos. Uso oral

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C, al abrigo de la luz y de la humedad.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

LABORATORIOS ASPEN SA

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

DURANTE Lorena Natalia

DU 22581970

Directora técnica

LABORATORIOS ASPEN SA

30-61056222-8


anmat
RABOSTO Hugo
CUIL 20083089521

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos de 25 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Fórmula: Cada comprimido de 25 mg contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 26,18 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 35 mg, almidón glicolato de sodio 8 mg, laurilsulfato de sodio 1 mg, talco 1 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 2 mg, talco 0,50 mg, dióxido de titanio 1 mg, polietilenglicol 6000 0,50 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos. Uso oral

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C, al abrigo de la luz y de la humedad.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

LABORATORIOS ASPEN SA

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

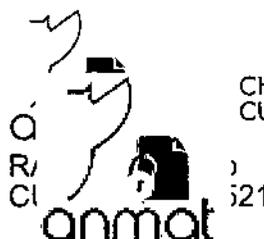
“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.



DURANTE Lorena Natalia
DU 22581970
Directora técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos de 100 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Fórmula: Cada Comprimido de 100 mg contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 100 mg
Excipientes: lactosa monohidrato 104,72 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 140 mg, almidón glicolato de sodio 32 mg, laurilsulfato de sodio 4 mg, talco 4 mg, estearato de magnesio 6 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 5 mg, talco 1,25 mg, dióxido de titanio 2,50 mg, polietilenglicol 6000 1,25 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos. Uso oral

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C, al abrigo de la luz y de la humedad.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

LABORATORIOS ASPEN SA

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

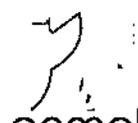
Lote:

Vencimiento:

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.


anmat
DURANTE Lorena Natalia
DU 22581970
Directora técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8


anmat
RABOSTO Hugo
CUIL 20083089521

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ERLONIX
ERLOTINIB
Comprimidos recubiertos de 150 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Fórmula: Cada comprimido de 150 mg contiene:

Erlotinib (como clorhidrato) 150 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 157,08 mg, celulosa microcristalina (avicel PH 101) 210 mg, almidón glicolato de sodio 48 mg, laurilsulfato de sodio 6 mg, talco 6 mg, estearato de magnesio 9 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 7,50 mg, talco 1,88 mg, dióxido de titanio 3,75 mg, polietilenglicol 6000 1,88 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos. Uso oral

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C, al abrigo de la luz y de la humedad.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

LABORATORIOS ASPEN SA

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.



DURANTE Lorena Natalia
DU 22581970
Directora técnica
LABORATORIOS ASPEN SA
30-61056222-8


RABOSTO Hugo
CUIL 20083089521

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

14 de Febrero de 2017

DISPOSICIÓN N° 1120

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

CERTIFICADO N° 58280

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000021-15-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ERLOTINIB 25 mg COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO 27,32 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde
ERLOTINIB 100 mg COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO 109,29 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde
ERLOTINIB 150 mg COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO 163,94 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2191

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869

Buenos Aires, 02 DE FEBRERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 1120

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58280

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: LABORATORIOS ASPEN SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6903

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ERLONIX

Nombre Genérico (IFA/s): ERLLOTINIB

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 809
(C1084AAD), CABA

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

ERLOTINIB 25 mg COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO 27,32 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 26,18 mg/dosis NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 35 mg/dosis NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8 mg/dosis NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg/dosis NÚCLEO 1
TALCO 1 mg/dosis NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg/dosis NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 1 mg/dosis CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 0,5 mg/dosis CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 2 mg/dosis CUBIERTA 1
TALCO 0,5 mg/dosis CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNCO CON SELLADO DE ALU Y TAPA

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO DE HDPE CON UN CIERRE DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS DE POLIPROPILENO QUE CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE POR DEBAJO DE LOS 30°C, EN SU ESTUCHE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 1) Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM): ERLLOTINIB ASPEN está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). ERLLOTINIB ASPEN en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, con compuestos de platino. ERLLOTINIB ASPEN también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, de al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. 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. 2) Cáncer de páncreas: ERLLOTINIB ASPEN en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico

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
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	5731/09	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ERLONIX

Nombre Genérico (IFA/s): ERLLOTINIB

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 ERLLOTINIB CLORHIDRATO 109,29 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 104,72 mg/dosis NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 140 mg/dosis NÚCLEO 1
 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 32 mg/dosis NÚCLEO 1
 LAURIL SULFATO DE SODIO 4 mg/dosis NÚCLEO 1
 TALCO 4 mg/dosis NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg/dosis NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE TITANIO 2,5 mg/dosis CUBIERTA 1
 TALCO 1,25 mg/dosis CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 6000 1,25 mg/dosis CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 5 mg/dosis CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO 0

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 669
 (C1084AAD), CABA

SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNCO CON SELLADO DE ALU Y TAPA

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO DE HDPE CON UN CIERRE DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS DE POLIPROPILENO QUE CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE POR DEBAJO DE LOS 30°C, EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 1) Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM): ERLLOTINIB ASPEN está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). ERLLOTINIB ASPEN en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, con compuestos de platino. ERLLOTINIB ASPEN también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con

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

CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, de al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. 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.
 2) Cáncer de páncreas: ERLONIX ASPEN en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico

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
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A	5731/09	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ERLONIX

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

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

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

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 COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO 163,94 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 157,08 mg/dosis NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 210 mg/dosis NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 48 mg/dosis NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 6 mg/dosis NÚCLEO 1
TALCO 6 mg/dosis NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg/dosis NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,75 mg/dosis CUBIERTA 1
TALCO 1,88 mg/dosis CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 1,88 mg/dosis CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 7,5 mg/dosis CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNCO CON SELLADO DE ALU Y TAPA

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO DE HDPE CON UN CIERRE DE SEGURIDAD A PRUEBA DE NIÑOS DE POLIPROPILENO QUE CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE POR DEBAJO DE LOS 30°C, EN SU ESTUCHE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 1) Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM): ERLLOTINIB ASPEN está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). ERLLOTINIB ASPEN en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, con compuestos de platino. ERLLOTINIB ASPEN también está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, de al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. 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. 2) Cáncer de páncreas: ERLLOTINIB ASPEN en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico

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
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1254AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 669
 (C1084AAD), CABA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	5731/09	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000021-15-0



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

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