República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4775-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 7 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000129-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000129-18-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 07/05/2019 09:42:30 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 10/05/2019 11:37:30 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. EX-2018-51097955 .

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial APO-ERLOTINIB y nombre/s genérico/s ERLOTINIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma APOTEX SA .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 21/08/2018 12:17:48, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 21/08/2018 12:17:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 04/09/2018 09:36:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 04/09/2018 09:36:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 21/08/2018 12:17:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 21/08/2018 12:17:48 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

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

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

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

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000129-18-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.07 09:16:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:17:02 -03'00'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

APO-ERLOTINIB
ERLOTINIB 100 mg / ERLOTINIB 150 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada **Industria Canadiense**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:
1. Qué es **APO- ERLOTINIB** y para qué se utiliza
2. Antes de usar este medicamento
3. Uso apropiado de **APO- ERLOTINIB**
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento
8. Sobredosificación

1. Qué es APO- ERLOTINIB y para qué se utiliza

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Erlotinib (como Clorhidrato de Erlotinib).
Excipientes: lactosa anhidra 115,4 mg, celulosa microcristalina 50 mg, croscarmelosa sódica 21,7 mg, estearato de magnesio 3 mg, dióxido de silicio coloidal 0,666 mg, hidroxipropil metil celulosa 4,5 mg, hiproxipropil celulosa 1,5 mg, trietil citrato 0,75 mg, dióxido de titanio 2,25 mg.

Cada comprimido contiene 150 mg de Erlotinib (como Clorhidrato de Erlotinib).
Excipientes: lactosa anhidra 173,1 mg, celulosa microcristalina 75 mg, croscarmelosa sódica 32,5 mg, estearato de magnesio 4,5 mg, dióxido de silicio coloidal 1 mg, hidroxipropil metil celulosa 6,75 mg, hiproxipropil celulosa 2,25 mg, trietil citrato 1,125 mg, dióxido de titanio 3,38 mg.

APO- ERLOTINIB comprimidos recubiertos, es un medicamento inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico de la familia tirosina cinasa que se utiliza para el tratamiento del cáncer. Previene la actividad de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico. Esta proteína está involucrada en el crecimiento y diseminación de las células cancerígenas.

APO- ERLOTINIB se utilizan para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado y:

-Cuando la quimioterapia no ha logrado detener la enfermedad o,
-Cuando la enfermedad no ha empeorado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea o,
-Cuando se ha confirmado una mutación activadora de EGFR- TK (receptor del factor de crecimiento epidérmico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El tratamiento debe realizarse tal como lo haya indicado su médico.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No utilice APO- ERLOTINIB si usted es alérgico a algunos de los componentes de este medicamento.

Antes de utilizar APO- ERLOTINIB / ERLOTINIB comprimidos recubiertos, consulte a su médico si usted:

- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas renales
- Tiene úlceras gastrointestinales (hemorragias de estómago o intestinos) o enfermedad diverticular
- Tiene cataratas, ha tenido cirugía de catarata o usa lentes de contacto
- Tiene enfermedad pulmonar
- Fumó tabaco o fuma tabaco ya que puede reducir el nivel de erlotinib en sangre.
- Planea quedar embarazada
- Planea amamantar. Se debe evitar amamantar mientras dure el tratamiento con Erlotinib.
- El médico le ha informado que no puede tolerar determinados azúcares

Uso con otros medicamentos:
Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicina de uso alternativo.

Algunos medicamentos pueden interactuar con el erlotinib. Entre ellos:

- Antimicóticos (como cetoconazol, fluconazol)
- Bloqueadores de canales de calcio (como diltiazem, verapamil)
- Antibióticos macrólidos (como eritromicina, claritromicina)
- Antibióticos fluorquinolonas (como ciprofloxacina, norfloxacina)
- Otros antibióticos (como rifampicina)
- Algunos antivíricos (como ritonavir, indinavir)
- Jugo de pomelo
- Hierba de San Juan
- Anticonvulsivos (como carbamazapina y fenitoína)
- Anticoagulantes (como warfarina)
- Medicamentos que reducen el ácido estomacal (como omeprazol, ranitidina)
- Estatinas, para tratar el colesterol elevado

Embarazo y Lactancia
Informe a su médico si está embarazada, intenta quedarse embarazada o se encuentra en periodo de lactancia.

Es importante que durante el tratamiento con erlotinib, evite quedar embarazada. Si usted está en edad reproductiva, utilice un adecuado método anticonceptivo para evitar el embarazo durante el tratamiento y por lo menos dos semanas después de la administración del último comprimido.
Si queda embarazada mientras esta recibiendo Apo Erlotinib, infórmele al médico de inmediato.
Se debe evitar amamantar durante el tratamiento con erlotinib.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Niños
La seguridad y la eficacia de erlotinib en niños no ha sido establecida.

Ancianos
No se observaron diferencias significativas entre los pacientes más jóvenes y los mayores, por lo que no se recomienda un ajuste de la dosis.

3. USO APROPIADO DE APO- ERLOTINIB / ERLOTINIB comprimidos recubiertos:
Tome APO- ERLOTINIB comprimidos recubiertos, exactamente como su médico le indicó, junto con un vaso de agua.

La dosis usual es un comprimido de 150 mg por día. Tome el comprimido de APO-ERLOTINIB:
- Al menos una hora antes de comer o,
- Al menos dos horas después de haber comido.

Si está tomando medicaciones que reducen el ácido en el estómago (como ranitidina 150 mg dos veces por día), tome el comprimido de APO- ERLOTINIB:
- Dos horas antes de la dosis matutina de la medicación
- Diez horas después de su dosis nocturna de la medicación.

4. EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, APO-ERLOTINIB puede tener efectos adversos. Los efectos adversos graves informados con el uso de erlotinib son los siguientes:
-Insuficiencia hepática, que incluye casos mortales.
-Perforación gastrointestinal (un hoyo a través de la pared del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso), que incluye casos mortales.

Los efectos adversos más comunes (más de 5 pacientes de 10) son:
- Exantema
- Diarrea

Si tiene diarrea, beba bastante agua durante todo el día para reducir el riesgo de deshidratación. Si tiene dificultad para beber líquidos debido a náuseas/vómitos intensos, comuníquese con su médico inmediatamente para que este evalúe una posible deshidratación, posibles niveles bajos de potasio o una posible insuficiencia renal.

Los efectos adversos muy comunes (más de 1 paciente de 10) son:
Cansancio, pérdida del apetito, dificultad para respirar, tos, infección, náuseas, vómitos, irritación de la boca, dolor de estómago, piel seca e irritación ocular.

Los efectos adversos comunes (menos de 1 paciente de 10) son:
- Hemorragia estomacal o intestinal
- Análisis de sangre con resultados anormales para la función hepática
- Dolor de cabeza y mareos
- Cambios en el pelo y las uñas que incluyen reacciones inflamatorias alrededor de las uñas (común), vello corporal y facial excesivo distribuido en patrón masculino (no común), cambios en cejas y pestañas (no común) y uñas quebradizas o pérdida de las uñas (no común)
- Acné o protuberancias rojizas o rosas en los folículos pilosos

Si experimenta cualquiera de los efectos adversos arriba mencionados, contáctese

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con su médico lo antes posible.

Efectos adversos graves no comunes (menos de 1 paciente en 100 pacientes): Enfermedad pulmonar intersticial, una rara forma de inflamación pulmonar que puede tener un resultado mortal en algunos casos. Si usted desarrolla síntomas como una repentina dificultad para respirar, asociada con tos o fiebre, contáctese con su médico inmediatamente.
- Hemorragia o perforación gastrointestinal (un hoyo en toda la pared del estómago, o intestinos)
- Perforación de la córnea; el riesgo es mayor en pacientes que han sido sometidos a cirugía de catarata o que usan lentes de contacto
- Reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson)

Si usted observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor infórmelo a su médico o farmacéutico.

EFECTOS ADVERSOS GRAVES, FRECUENCIA CON LA QUE SE PRODUCEN Y QUÉ HACER AL RESPECTO				
Síntoma / Efecto		**Consulte a su médico o farmacéutico**		**Suspenda el medicamento y consulte a su médico o farmacéutico**
		Únicamente en casos graves	**En todos los casos**	
Más comunes (>5/10 pacientes)	exantema		√	
	diarrea		√	
	pérdida del apetito		√	
	dificultad para respirar		√	
	tos		√	
	infección		√	
	vómitos		√	
	náuseas		√	
	dolor de estómago		√	
Comunes (<1/10 pacientes)	hemorragia estomacal o intestinal		√	
	análisis anormal de la función hepática		√	
No comunes (<1/100 pacientes)	-enfermedad pulmonar intersticial dificultad repentina para respirar asociada con tos o fiebre		√	
	-perforación gastrointestinal (dolor abdominal intenso, fiebre, náuseas y vómitos)		√	
	-perforación de la córnea (dolor ocular,		√	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	empeoramiento o pérdida de la visión) -reacciones cutáneas graves (exantema, decoloración, ampollas o dolor)		√	

Si usted presenta algún síntoma molesto o efecto secundario que no figura en el listado o que interfiere con sus actividades diarias, consulte con el profesional de la salud.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Antes de comenzar la monoterapia (tratamiento único) de primera línea con Erlotinib, se debe tener la confirmación de una mutación activadora del EGFR-TK.
Erlotinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Erlotinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Si olvidó tomar una dosis, contáctese con su médico o farmacéutico lo antes posible. No duplique la dosis para compensar las dosis olvidadas.

6. PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

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

8. SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, incluso si no tiene síntomas, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

"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 088-333-1234"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Importado por: APOTEX S.A.
Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos aires, Argentina.
Tel: (54-11) 4001-2061

Directora Técnica: María T. Manzolido - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive - Toronto - Ontario – Canadá

Acondicionado por: Apotex Inc. – 4100 Weston RD. – Toronto – Ontario – Canadá

Fecha de actualización del Prospecto: / / .

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
APOTEX SA
CUIT 30708136952
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

APO ERLOTINIB
ERLOTINIB 100 mg / ERLOTINIB 150 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada **Industria Canadiense**

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Erlotinib (como Clorhidrato de Erlotinib).
Excipientes: lactosa anhidra 115,4 mg, celulosa microcristalina 50 mg, croscarmelosa sódica 21,7 mg, estearato de magnesio 3 mg, dióxido de silicio coloidal 0,666 mg, hidroxipropil metil celulosa 4,5 mg, hiproxipropil celulosa 1,5 mg, trietil citrato 0,75 mg, dióxido de titanio 2,25 mg.

Cada comprimido contiene 150 mg de Erlotinib (como Clorhidrato de Erlotinib).
Excipientes: lactosa anhidra 173,1 mg, celulosa microcristalina 75 mg, croscarmelosa sódica 32,5 mg, estearato de magnesio 4,5 mg, dióxido de silicio coloidal 1 mg, hidroxipropil metil celulosa 6,75 mg, hiproxipropil celulosa 2,25 mg, trietil citrato 1,125 mg, dióxido de titanio 3,38 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano Tipo 1/ de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.
Código ATC: L01XE03

INDICACIONES

APO ERLOTINIB/ERLOTINIB comprimidos recubiertos está indicado como:

- Monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés) metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de al menos un régimen quimioterápico anterior y cuando la expresión del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es positiva o desconocida.
- Monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés) metastásico o localmente avanzado con enfermedad estable después de cuatro ciclos de quimioterapia de un régimen de primera línea con platino.
- Monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, en idioma inglés) localmente avanzado (etapa III b, que no responde al tratamiento curativo) o metastásico (etapa IV) con mutaciones activadoras del EGFR.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES FARMACODINÁMICA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del HER1/EGFR. El HER1/EGFR se expresa en la superficie de células normales y cancerosas. No se ha caracterizado la especificidad de la inhibición de erlotinib sobre otros receptores de tirosina cinasa de la familia ErbB.
Luego de la administración de una dosis de 150 mg de erlotinib por vía oral, en equilibrio, el tiempo promedio para alcanzar la máxima concentración en plasma es de aproximadamente 4,0 horas, con concentraciones máximas medianas en plasma de 1,995 ng/mL. Antes de la siguiente dosis a las 24 horas, las concentraciones mínimas medianas en plasma son de 1,238 ng/mL. El AUC mediana alcanzada durante el intervalo de dosis en equilibrio es 41,300 ng hr/mL.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Erlotinib administrado por vía oral se absorbe bien y posee una fase de absorción extendida, con niveles plasmáticos máximos promedio que se obtienen a las 4 horas después de la administración. En un ensayo llevado a cabo con voluntarios sanos, se pudo estimar que la biodisponibilidad es del 59%. La exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos.

Distribución: Tras la absorción, el erlotinib está unido fuertemente en sangre; la unión a los componentes de la sangre es de aproximadamente un 95%, principalmente a las proteínas de la sangre (es decir, albúmina y glucoproteína alfa 1-ácido [AAG, por su sigla en idioma inglés]), con una fracción libre de aproximadamente un 5%.
Erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 L y se distribuye dentro del tejido tumoral en humanos. En un ensayo con 4 pacientes (3 con cáncer de pulmón no microcítico [NSCLC] y 1 con cáncer de laringe) que fueron tratados con dosis orales diarias de 150 mg de erlotinib, las muestras de tumores obtenidas por extracciones quirúrgicas realizadas el Día 9 del tratamiento revelaron concentraciones promedio de erlotinib de 1,185 ng/g del tejido tumoral. Esto se correspondió con un promedio global del 63% de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio observadas. Los metabolitos activos principales estaban presentes los tumores en concentraciones promedio de 160 ng/g de tejido, lo que se correspondió con un promedio global del 113% de las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio observadas. Estudios sobre distribución tisular en los que se utilizó una autorradiografía corporal completa tras la administración oral con erlotinib radiomarcado con [^{14}C] en ratones lampiños atímicos con xenoinjertos tumorales HN5 han demostrado una rápida y extensiva distribución tisular con concentraciones máximas del fármaco radioetiquetado (aproximadamente 73% en plasma) observadas a la hora. En estos estudios, se observó una mayor exposición a la radioactividad (4 a 8 veces - medición en otros tejidos periféricos) en el riñón y en el hígado.

Biotransformación: En los seres humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado mediante los citocromos hepáticos, principalmente mediante el CYP3A4 (80% al 95% del metabolismo de erlotinib) y, en menor medida, mediante el CYP1A2, y la isoforma pulmonar CYP1A1. Se han identificado tres vías metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de erlotinib producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales están presentes en el plasma a niveles < 10% de erlotinib y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

muestran una farmacocinética similar a la de erlotinib. Los metabolitos y las cantidades restantes de erlotinib se eliminan principalmente por las heces (>90%), con una eliminación renal de solo una pequeña cantidad.

Eliminación: En un análisis farmacocinético poblacional realizado en 591 pacientes que recibieron erlotinib como medicamento único, se determinó una eliminación aparente promedio de 4,47 L/hora, con una mediana de semivida de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7-8 días aproximadamente. No se observaron relaciones significativas entre la eliminación aparente promedio y la edad del paciente, el peso corporal, el sexo y la etnia.

La bilirrubina total en suero, las concentraciones de AAG y el tabaquismo son los principales factores de confusión para la eliminación de erlotinib. Se asoció un aumento en la concentración sérica de la bilirrubina total o de la AAG con una reducción de la eliminación de erlotinib y un aumento en la exposición sistémica. Los fumadores exhibieron una tasa 24% más elevada de eliminación de erlotinib.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se debe realizar una prueba de mutación del EGFR y se debe confirmar el estado de mutación positiva del EGFR antes de iniciar el tratamiento con erlotinib en pacientes con NSCLC avanzado o metastásico que reciben el tratamiento por primera vez.

La dosis diaria recomendada de APO-ERLOTINIB es 150 mg administrado por vía oral con un vaso de agua, al menos una hora antes o dos horas después de ingerir alimentos.

Ajuste de la dosis:

Cuando sea necesaria una reducción de la dosis, se recomienda reducirla por etapas de 50 mg.

Los pacientes con diarrea intensa que no responden a la loperamida, o diarrea asociada con deshidratación, pueden requerir una reducción de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden también requerir una reducción de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

En los pacientes que desarrollan un inicio agudo de síntomas pulmonares inexplicables nuevos y/o progresivos, como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir el tratamiento con erlotinib hasta que se realice una evaluación de diagnóstico. Si se diagnostica ILD, se debe discontinuar el uso de erlotinib y se debe iniciar un tratamiento adecuado según sea necesario.

En los pacientes tratados concomitantemente con un potente inhibidor del CYP3A4 como, sin limitarse a, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, troleandomicina o atazanavir, se debe considerar una reducción de la dosis en presencia de reacciones adversas graves.

Dosis omitidas:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se debe duplicar la dosis para compensar la dosis individual omitida.

Consideraciones sobre la dosificación em poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias significativas en la seguridad o en la farmacocinética entre pacientes más jóvenes y pacientes geriátricos; en consecuencia, no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con deterioro hepático

Erlotinib se elimina principalmente mediante el hígado y por excreción biliar. Aunque la exposición al erlotinib tras una única dosis de 150 mg fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7 a 9) comparada con pacientes con adecuada función hepática, diez de los quince pacientes con insuficiencia hepática moderada fallecieron durante el tratamiento o dentro de los 30 días de administrada la última dosis de erlotinib. Se debe controlar de cerca la función hepática en los pacientes con enfermedad hepática pre-existente, insuficiencia hepática y/o que se encuentran tomando medicaciones hepatotóxicas concomitantemente. Se debe interrumpir o discontinuar la administración de erlotinib si se observan cambios significativos en la función hepática. No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave, que incluye bilirrubina total > 3 x ULN y/o transaminasa > 5 x ULN. Ya que no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con deterioro renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de erlotinib en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes fumadores

Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición al erlotinib en un 50% al 60%. No se observó un incremento del beneficio clínico de administrar una dosis mayor a la recomendada (150 mg) de erlotinib en el tratamiento en segunda línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que continúan fumando cigarrillos.

Población pediátrica

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de erlotinib en pacientes pediátricos.

MODO DE ADMINISTRACION

Vía oral.

Debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de ingerir alimentos acompañado de un vaso de agua (200 ml).

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad severa al Erlotinib o a alguno de los componentes de este producto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones importantes

-Erlotinib se debe administrar bajo la supervisión de un médico calificado, con experiencia en el tratamiento y manejo de los pacientes con cáncer.
-Se debe confirmar que la mutación del EGRF sea positiva antes de comenzar la monoterapia de primera línea con erlotinib.
-Erlotinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.
-El tratamiento con erlotinib puede ocasionar reacciones adversas graves o mortales, que incluyen:

- Hepatotoxicidad
- Perforación gastrointestinal

Efectos gastrointestinales

Diarrea, deshidratación, desequilibrio electrolítico e insuficiencia renal: Se observaron casos de diarrea en pacientes que recibían erlotinib y la diarrea moderada a intensa se debe tratar con loperamida. En algunos casos, puede ser necesario reducir la dosis. En el caso de que se produzca diarrea intensa o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados con deshidratación, se debe interrumpir el tratamiento con erlotinib y se deben tomar las medidas apropiadas para tratar la deshidratación.

Hemorragia gastrointestinal: Se observó hemorragia gastrointestinal en el 2% de los pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib. En los pacientes que desarrollan hemorragia gastrointestinal o cuya hemorragia gastrointestinal existente empeora mientras reciben erlotinib, se debe interrumpir la administración del fármaco.

Perforación gastrointestinal: Los pacientes que reciben erlotinib tienen mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales, aunque no son observadas comúnmente, que incluyen algunos casos con resultados mortales. Los pacientes que reciben concomitantemente agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia con taxanos, o que tienen antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular tienen un riesgo mayor. Sin embargo, en casos informados, no todos los pacientes tuvieron factores de riesgo predisponentes. Un tercio de los casos resultaron mortales. Se debería discontinuar el uso de erlotinib en pacientes con perforación gastrointestinal.

Hepatotoxicidad

Hepatitis: Se han observado aumentos asintomáticos en las transaminasas hepáticas en pacientes bajo tratamiento con erlotinib. En consecuencia, se debería considerar el estudio de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatas alcalina) a modo de referencia y luego, periódicamente, durante el tratamiento con erlotinib. Se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con erlotinib si los cambios de la función hepática son significativos.

Insuficiencia hepática: Se han informado casos mortales de insuficiencia hepática, que incluyen el síndrome hepatorrenal, durante el uso de erlotinib. Los factores de confusión en algunos pacientes incluyeron enfermedad hepática pre-existente, trastornos de la función hepática y/o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

medicaciones hepatotóxicas concomitantes. En estos pacientes, se debe considerar el control de cerca de los estudios de la función renal. Se debe interrumpir o discontinuar la administración de erlotinib si se observan cambios significativos en la función hepática. El tratamiento con erlotinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave; se incluye a quienes tienen una bilirrubina total de >3x ULN y/o transaminasas de >5x ULN .

Efectos sobre los músculos

Rabdomiólisis: La combinación de erlotinib y una estatina puede aumentar las posibilidades de que se produzca una miopatía inducida por estatinas, que incluye rabdomiólisis, la cual se observó raramente.

Efectos oculares

Muy raramente se han informado casos de perforación de córnea o de úlcera durante el uso de erlotinib. Se ha informado pérdida permanente de la visión en un paciente. Con el tratamiento conerlotinib, se han observado otros trastornos oculares que incluyen: crecimiento anormal de pestañas, queratoconjuntivitis seca o queratitis; dichos trastornos son también factores de riesgo para la perforación de la córnea y la úlcera. Una reciente cirugía de córnea y el uso de lentes de contacto podrían ser un factor de riesgo para la perforación de la córnea y la úlcera en los pacientes que reciben erlotinib. Se desconoce cuál sería el momento óptimo para el tratamiento con erlotinib en relación con la cirugía oftálmica/de córnea. El tratamiento con erlotinib se debe interrumpir o discontinuar si los pacientes presentan trastornos oculares intensos o empeoramientos de los mismos, tales como dolor ocular.

Muy raramente, ha habido informes post-comercialización de uveítis en pacientes tratados con erlotinib.

Efectos renales

Raramente se ha presentado informes de hipocalemia e insuficiencia renal (incluyendo casos mortales) principalmente en pacientes que recibían quimioterapia concomitante pero también en pocos pacientes que recibían erlotinib como monoterapia. Algunos informes de insuficiencia renal fueron consecuencia de una deshidratación grave debida a una diarrea, a vómitos y/o a anorexia, mientras que otros fueron confundidos por el uso concomitante de quimioterapia. En casos de diarrea más grave o persistente, o en casos que dieron como resultado una deshidratación, particularmente en grupos de pacientes con factores de riesgo que se agravan (enfermedad renal conocida, vómitos recurrentes, medicaciones, síntomas o enfermedades concomitantes, u otras afecciones predisponentes, que incluyen la edad avanzada), se debe interrumpir el tatamiento con erlotinib y se deben tomar medidas adecuadas para rehidratar fuertemente a los pacientes por vía intravenosa. Además, se deben controlar la función renal y los electrolitos en suero, incluyendo el potasio, particularmente en pacientes con alto riesgo de deshidratación.

Efectos respiratorios

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por su sigla en idioma inglés): Raramente, se han informado casos de eventos similares a la ILD, que incluyeron casos mortales, en pacientes que recibían erlotinib para el tratamiento del NSCLC u otros tumores sólidos avanzados. La

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

incidencia/frecuencia total en los pacientes tratados con erlotinib en todos los estudios (incluyendo los estudios no comparativos y los estudios con quimioterapia concomitante) es de aproximadamente el 0,7%. Algunos ejemplos de diagnósticos en pacientes con sospecha de experimentar eventos similares a una ILD incluyen: neumonía, neumonía por radiación, alveolitis alérgica, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distress Respiratorio Agudo, inflitración pulmonar y alveolitis. Los síntomas comenzaron desde los 5 días de iniciado el tratamiento con erlotinib hasta más de 9 meses (promedio 47 días) después. La mayoría de los casos se asociaron con factores de confusión o contribuyentes, tales como quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad pulmonar parenquimatosa pre-existente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares.

En pacientes que desarrollaron un inicio agudo de síntomas pulmonares inexplicables nuevos y/o progresivos, como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir el tratamiento con erlotinib hasta realizar una evaluación de diagnóstico. Si se diagnostica ILD, se debe interrumpir la administración de erlotinib y se debe iniciar un tratamiento adecuado según necesidad.

Efectos cutáneos

Trastornos vesiculares y exfoliativos de la piel: Se han informado casos de alteraciones vesiculares, ampollosas y exfoliaciones de la piel, que incluyen casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales. El tratamiento con erlotinib debe interrumpirse o suspenderse si el paciente desarrolla vesículas, ampollas o exfoliación de carácter grave.

Exantema: En el ensayo esencial BR.21, más de tres cuartos de los pacientes desarrollaron exantema. El 9% de los pacientes tuvo exantema grave y el 6% requirió una reducción de la dosis. El tiempo promedio para el inicio del exantema fue de 8 días. En el estudio EURTAC, 60 pacientes (80%) del grupo que recibió erlotinib experimentaron "exantema" tal como lo define el término estándar "exantema asociado al EGFR", en comparación con 2 pacientes (2,7%) del grupo que recibió quimioterapia; en el 11% de los pacientes, se requirieron modificaciones de la dosis (interrupciones o reducciones) para los casos de exantema.

Poblaciones Especiales

Pacientes con metástasis en el cerebro: Se desconoce la seguridad de erlotinib en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática: Erlotinib se elimina principalmente mediante el hígado y por excreción biliar. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en pacientes con tumores sólidos avanzados y se los comparó con pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7 - 9) y con pacientes con buena función hepática. Diez de los quince pacientes con insuficiencia hepática moderada fallecieron durante el tratamiento con erlotinib o dentro de los 30 días de administrada la última dosis. Cinco de diez pacientes fallecieron dentro del primer mes de iniciado el tratamiento con erlotinib. Seis de diez pacientes que fallecieron tenían valores de bilirrubina total inicial > 3 x ULN, lo que sugiere una grave insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento con erlotinib. Se

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

debe interrumpir o discontinuar la administración de erlotinib si se observan cambos significativos en la función hepática. No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Hematología y química clínica: En los pacientes que recibieron erlotinib, se ha informado una interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, que incluyen warfarina, y que llevaron a un aumento en el Índice Internacional Normalizado (INR, por su sigla en idioma inglés) y hemorragia, los cuales en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administró 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 erlotinib y una estatina puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiólisis, la cual fue observada de forma rara.

Se deben realizar pruebas de la función hepática al inicio y periódicamente durante el tratamiento con erlotinib. Se debe considerar un control de cerca de la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática.

Se deben monitorear la función renal y los electrolitos en suero, incluyendo el potasio, particularmente en pacientes con alto riesgo de deshidratación.

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas relativos al uso de Erlotinib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con Erlotinib. 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.

Si se utiliza Erlotinib durante el embarazo, la paciente debe estar informada de los peligros potenciales para el feto o del riesgo potencial de pérdida del embarazo.

Lactancia

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Erlotinib en niños no ha sido establecida.

Población geriátrica

No se observaron diferencias significativas en la seguridad o en la farmacocinética entre pacientes más jóvenes y pacientes geriátricos.

Advertencias sobre excipientes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

APO ERLOTINIB / ERLOTINIB comprimidos recubiertos, contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones entre fármacos

En los seres humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado mediante los citocromos hepáticos, principalmente el CYP3A4 y, en menor medida, el CYP1A2, y la isoforma pulmonar CYP1A1.

Se pueden producir potenciales interacciones con otros fármacos que son metabolizados por estas enzimas, o son inhibidores o inductores de las mismas.

Los potentes inhibidores de la actividad del CYP3A4 reducen el metabolismo del erlotinib y aumentan las concentraciones de erlotinib en plasma. La inhibición del metabolismo del CYP3A4 por parte del cetoconazol (200 mg, por vía oral dos veces al día por 5 días) dio como resultado un incremento en la exposición al erlotinib (86% en la exposición promedio de erlotinib [AUC, Área Debajo de la Curva]), un aumento del 69% en la $C_{máx}$ en comparación con el erlotinib solo. Cuando se administró erlotinib concomitantemente con ciprofloxacina, un inhibidor del CYP3A4 y del CYP1A2, la exposición al erlotinib [AUC] y la concentración máxima ($C_{máx}$) aumentaron un 39% y un 17%, respectivamente. En consecuencia, se debe tener extremo cuidado al administrar erlotinib con potentes inhibidores del CYP3A4 o combinados con CYP3A4/CYP1A2.

Estos incluyen, pero no se limitan a: bloqueantes de canales de calcio (por ejemplo: diltiazem, verapamilo); antimicóticos (por ejemplo: cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol); antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina); antibióticos fluoroquinolonas (por ejemplo: ciprofloxacina, norfloxacina); algunos antivirales para el VIH (por ejemplo: ritonavir, indinavir) y jugo de pomelo. En estas situaciones, se debe reducir la dosis de erlotinib si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y reducen significativamente las concentraciones de erlotinib en plasma. La inhibición del metabolismo del CYP3A4 por parte de la rifampicina (600 mg, por vía oral, una vez al día por 7 días) dio como resultado una disminución del 69% en la AUC promedio de erlotinib luego de una dosis de 150 mg de erlotinib en comparación con el erlotinib solo. En un estudio llevado a cabo por separado, la administración antes del tratamiento y la administración concomitante de rifampicina con una única dosis de 450 mg de erlotinib redujo la exposición promedio de erlotinib [AUC] a un 57,5% de lo que se observó con una única dosis de 150 mg de erlotinib en ausencia de un tratamiento con rifampicina. Por otro lado, la exposición sistemática de los metabolitos activos (OSI-413 y OSI-420) de erlotinib no fue afectada por el tratamiento con rifampicina. Como resultado, los metabolitos activos consisten en un 18% de la exposición total al erlotinib luego de la administración concomitante en comparación con solo el 5% cuando se administró solamente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

erlotinib. Cuando fuera posible, se deben considerar tratamientos alternativos que carezcan de inducción de la actividad de CYP3A4.

Otros inductores del CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a: barbitúricos (por ejemplo, fenobarbital); anticonvulsivos (por ejemplo: carbamazepina, fenitoína); glucocorticoides; pioglitazona; Hierba de San Juan y algunos antivíricos para el VIH (por ejemplo: efavirenz, nevirapina). Cuando fuera posible, se deben considerar tratamientos alternativos que carezcan del potente CYP3A4 que induce la actividad.

El tratamiento previo o la administración concomitante de erlotinib no alteró la eliminación de los sustratos prototípicos del CYP3A4 midazolam y eritromicina. En consecuencia, son improbables las interacciones significativas con la eliminación de otros sustratos del CYP3A4. La disponibilidad oral de midazolam pareció disminuir hasta en un 24%, lo que sin embargo no se atribuyó a los efectos sobre la actividad del CYP3A4.

La solubilidad de erlotinib depende del pH. La solubilidad del erlotinib disminuye a medida que aumenta el pH. Los fármacos que alteran el pH de las vías gastrointestinales superiores pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, en consecuencia, su biodisponibilidad. La administración concomitante de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó la exposición al erlotinib [AUC] y [$C_{máx}$] en un 46% y un 61%, respectivamente. No se observó cambio alguno en el $T_{máx}$ o la semivida. El tratamiento concomitante de erlotinib con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H2, una vez al día, redujo la exposición al erlotinib [AUC] y la $C_{máx}$ un 33% y un 54%, respectivamente.

En consecuencia, se debe evitar siempre que se posible la administración concomitante de fármacos que reducen la producción de ácido gástrico con erlotinib. El incremento de la dosis de erlotinib cuando se la administra concomitantemente con dichos agentes probablemente no compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando se dosificó erlotinib de manera escalonada 2 horas antes de la dosis matutina y 10 horas después de la dosis nocturna de ranitidina, 150 mg dos veces al día, la exposición al erlotinib [AUC] y la $C_{máx}$ se redujeron solo en un 15% y un 17%, respectivamente. Si los pacientes deben ser tratados con dichos fármacos antagonistas de los receptores H2 como la ranitidina, se deberá considerar utilizarlos de manera escalonada. Erlotinib se debe tomar al menos 2 horas antes de la dosis matutina y 10 horas después de la dosis nocturna del antagonista del receptor H2.

En estudios clínicos, se han informado elevaciones del Índice Internacional Normalizado (INR, por su sigla en idioma inglés) y hemorragias, que incluyen hemorragia gastrointestinal, algunas asociadas a la administración concomitante de warfarina. Los pacientes que toman warfarina u otros anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser controlados de cerca regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protrombina o en el INR.

Tanto los anticoagulantes derivados de la cumarina como erlotinib compiten por el CYP3A4/A5 y los sitios de unión de la albúmina, lo que puede dar como resultado elevados niveles de estos anticoagulantes y un aumento en el riesgo potencial de complicaciones vinculadas con las hemorragias.

Interacciones entre fármacos y alimentos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El jugo de pomelo tiene actividad inhibitoria del CYP3A4; en consecuencia, la ingesta de jugo de pomelo mientras dura el tratamiento con erlotinib puede llevar a una disminución del metabolismo de erlotinib y a un aumento de las concentraciones del mismo en plasma.

Interacciones entre fármacos y plantas medicinales

La Hierba de San Juan es un potente inductor del CYP3A4. La administración concomitante con erlotinib puede llevar al aumento del metabolismo de erlotinib y a una disminución de las concentraciones del mismo en plasma.

Interacciones entre fármacos y el estilo de vida

Se debe aconsejar a las personas fumadoras de dejar de fumar ya que se sabe que este hábito induce los CYP1A1 y CYP1A2 y se ha demostrado que reduce la exposición al erlotinib en un 50% al 60%.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de la seguridad se basa en datos de más de 1275 pacientes tratados con erlotinib.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs, por su sigla en idioma inglés) informadas con la administración de erlotinib se resumen en las tablas siguientes y se basan en datos de estudios clínicos. Las ADR que se mencionan fueron las informadas en al menos el 10% de los pacientes (en el grupo que recibió erlotinib) y ocurrieron más frecuentemente (≥3%) en pacientes tratados con erlotinib que en el grupo de comparación.

Las ADR de la Tabla 1 se basan en datos de un estudio aleatorizado con doble anonimato (BR.21) llevado a cabo en 731 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos un régimen anterior de quimioterapia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:1 para recibir comprimidos de erlotinib de 150 mg o el placebo. El fármaco de estudio fue administrado por vía oral una vez al día hasta que se observó el avance de la enfermedad o un nivel inaceptable de toxicidad.

En el estudio esencial BR. 21, se observaron casos graves de hemorragia gastrointestinal en 8 pacientes tratados con erlotinib (2%) y no hubo casos en los pacientes tratados con el placebo. La hemorragia gastrointestinal resultó mortal en 2 pacientes tratados con erlotinib. Los factores de confusión incluyen la administración concomitante de AINE y antecedentes de úlcera péptica. La incidencia/frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial grave en el estudio BR. 21 fue del 0,8% en cada grupo de tratamiento. Se registró 1 caso mortal de neumonitis (resultado mortal de la ILD) en cada grupo de tratamiento.

Tabla 1: ARDs más frecuentes (≥3%) en el grupo que recibió erlotinib que en el grupo que recibió el placebo y en ≥10% de los pacientes en el grupo que recibió erlotinib en el estudio BR21.

	Erlotinib N=485			**Placebo N=242**		
Grado del NCI-CTC	**Cualquier grado**	**3**	**4**	**Cualquier grado**	**3**	**4**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Término MedDRA*	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier AE (efecto adverso)	99	40	22	96	36	22
Trastornos oculares						
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	54	6	<1	18	<1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatitis	17	<1	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga	52	14	4	45	16	4
*Infecciones e infestaciones***						
Infección	24	4	0	15	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Exantema	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Piel seca	12	0	0	4	0	0

***Diccionario Médico para Actividades Regulatorias**
****Infecciones graves, con o sin neutrocitopenia, que incluyeron neumonía, septicemia y celulitis**

Las ADR mencionadas en la Tabla 2 se basan en datos del estudio (BO18192) de fase III aleatorizado, con doble anonimato y controlado por placebo llevado a cabo en 889 pacientes con NSCLC metastásico, avanzado o recurrente, tras una quimioterapia estándar en primera línea con base de platino. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Tabla 2: ARDs más frecuentes (≥3%) en el grupo que recibió erlotinib como agente único que en el grupo que recibió el placebo y en ≥3% de los pacientes en el grupo que recibió erlotinib en el estudio BO18192

	Erlotinib N = 433			**PLACEBO N = 445**		
Grado del NCI-CTC	**Cualquier grado**	**Grado 3**	**Grado 4**	**Cualquier grado**	**Grado 3**	**Grado 4**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Término MedDRA	%	%	%	%	%	%
Exantema	49,2	6,0	0	5,8	0	0
Diarrea	20,3	1,8	0	4,5	0	0
Fatiga	9,0	1,8	0	5,8	1,1	0
Anorexia	9,2	<1	0	4,9	<1	0
Prurito	7,4	<1	0	2,7	0	0
Acné	6,2	<1	0	0	0	0
Dermatitis acneiforme	4,6	<1	0	1,1	0	0
Piel seca	4,4	0	0	<1	0	0
Disminución del peso	3,9	<1	0	<1	0	0
Paroniquia	3,9	<1	0	0	0	0

Las ADR mencionadas en la Tabla 3 se basan en datos del estudio EURTAC de fase III aleatorizado, sin anonimato, llevado a cabo en 154 pacientes. En 75 pacientes, se evaluó la seguridad de erlotinib para el tratamiento en primera línea de pacientes con NSCLC con mutaciones activadoras del EGFR. No se identificaron nuevas señales de seguridad en estos pacientes.
Se definió al exantema mediante el término "exantema asociado al EGFR" utilizado en el grupo de casos adversos estándar e incluyó exantema, acné, foliculitis, eritema, exantema exfoliativo, dermatitis, exantema eritematoso, toxicidad cutánea, prurito y eccema.

Tabla 3: ARDs más frecuentes en ≥3% de los pacientes en el grupo que recibió erlotinib o en el grupo que recibió la quimioterapia en el estudio EURTAC

	Erlotinib (N=75)			**QUIMIOTERAPIA (N=74)**		
Grado del NCI-CTC	**Cualquier grado**	**Grado 3**	**Grado 4**	**Cualquier grado**	**Grado 3**	**Grado 4**
Término MedDRA	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Total de pacientes con cualquier AE (efecto adverso)						
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43 (57,3)	3 (4,0)	-	14 (18,9)	-	-
Náuseas	17 (22,7)	1 (1,3)	-	30 (40,5)	4 (5,4)	-
Vómitos	10 (13,3)	-	-	16 (21,6)	3 (4,1)	-
Estreñimiento	6 (8,0)	-	-	16 (21,6)	-	-
Estomatitis	8 (10,7)	-	-	7 (9,5)	-	-
Dolor abdominal	5 (6,7)	-	-	2 (2,7)	-	-
Dolor abdominal alto	2 (2,7)	-	-	4 (5,4)	-	-
Boca seca	2 (2,7)	-	-	4 (5,4)	1 (1,4)	-
Dispepsia	4 (5,3)	-	-	0 (0)	-	-
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Astenia	40 (53,3)	5 (6,7)	-	51 (68,9)	13 (17,6)	-
Dolor torácico	13 (17,3)	1 (1,3)	-	10 (13,5)	-	-
Fiebre	8 (10,7)	-	-	10 (13,5)	-	-
Inflamación de las mucosas	13 (17,3)	1 (1,3)	-	4 (5,4)	-	-
Dolor	7 (9,3)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	-	-
Edema periférico	4 (5,3)	-	-	3 (4,1)	-	-
Xerosis	6 (8,0)	-	-	0 (0)	-	-
Malestar	0 (0)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	-
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Tos	34 (45,3)	1 (1,3)	-	26 (35,1)	-	-
Disnea	31 (41,3)	6 (8,0)	-	19 (25,7)	1 (1,4)	-
Epistaxis	3 (4,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Tos seca	3 (4,0)	-	-	3 (4,1)	-	-
Disfonía	3 (4,0)	-	-	2 (2,7)	-	-
Embolia pulmonar	3 (4,0)	2 (2,7)	-	2 (2,7)	1 (1,4)	1 (1,4)
Insuficiencia respiratoria	0 (0)	-	-	3 (4,1) *	1 (1,4)	-
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Exantema	37 (49,3)	4 (5,3)	-	1 (1,4)	-	-
Alopecia	11 (14,7)	-	-	13 (17,6)	2 (2,7)	-
Piel seca	13 (17,3)	1 (1,3)	-	2 (2,7)	-	-
Acné	9 (12,0)	-	-	0 (0)	-	-
Prurito	8 (10,7)	-	-	1 (1,4)	-	-
Eritema	4 (5,3)	-	-	1 (1,4)	-	-
Trastornos en las uñas	5 (6,7)	-	-	0 (0)	-	-
Fisuras de la piel	4 (5,3)	-	-	1 (1,4)	-	-
Exantema exfoliativo	4 (5,3)	-	-	0 (0)	-	-
Hipertricosis	4 (5,3)	-	-	0 (0)	-	-
Eritrodisestesia palmo-plantar	3 (4,0)	-	-	1 (1,4)	-	-
Dermatitis	3 (4,0)	-	-	0 (0)	-	-
Dermatitis acneiforme	3 (4,0)	-	-	0 (0)	-	-
Exantema eritematoso	3 (4,0)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
Toxicidad cutánea	3 (4,0)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	8 (10,7)	-	1 (1,3)	34 (45,9)	3 (4,1)	-
Neutrocitopenia	0 (0)	-	-	27 (36,5)	11 (14,9)	5 (6,8)
Leucocitopenia	2 (2,7)	-	-	10 (13,5)	4 (5,4)	-
Trombocitopenia	1 (1,3)	-	-	9 (12,2)	4 (5,4)	5 (6,8)
Linfocitopenia	3 (4,0)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	1 (1,4)	-
Neutrocitopenia febril	0 (0)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	2 (2,7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	21 (28,0)	-	-	25 (33,8)	-	-
Trastornos musculoesqueléticos						

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	12 (16,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Artralgia	5 (6,7)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	-
Dolor musculoesquelético Dolor musculoesquelético en el pecho	7 (9,3)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	-	-
Dolor óseo	3 (4,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Espasmos musculares	3 (4,0)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	-	-
	3 (4,0)	-	-	0 (0)	-	-
Infecciones e infestaciones						
Paroniquia	12 (16,0)	-	-	0 (0)	-	-
Nasofaringitis	5 (6,7)	-	-	2 (2,7)	-	-
Foliculitis	6 (8,0)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
Infección en las vías respirat.	3 (4,0)	1 (1,3)	-	3 (4,1)	2 (2,7)	-
Infección	3 (4,0)	-	-	1 (1,4)**	-	-
Infección en las vías urinarias	3 (4,0)	-	-	1(1,4)	-	-
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5 (6,7)	-	-	5 (6,8)	-	-
Neurotoxicidad	3 (4,0)	-	-	5 (6,8)	-	-
Parestesia	3 (4,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Disgeusia	1 (1,3)	-	-	5 (6,8)	-	-
Mareos	3 (4,0)	-	-	2 (2,7)	-	-
Investigaciones						
Aumento de alanina aminotransferasa	4 (5,3)	2 (2,7)	-	1 (1,4)	-	-
Disminución de peso	4 (5,3)	-	-	1 (1,4)	-	-
Aumento de creatinina en sangre	1 (1,3)	-	-	3 (4,1)	-	-
Aumento de gama-glutamiltransferasa	3 (4,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	-
Disminución del recuento de glóbulos blancos	0 (0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Recuento de plaquetas	0 (0)	-	-	3 (4,1)	-	-
Disminución del recuento de plaquetas	0 (0)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	1 (1,4)
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	3 (4,0)	-	-	7 (9,5)	-	-
Ansiedad	4 (5,3)	-	-	4 (5,4)	1 (1,4)	-
Trastornos auditivos y del laberinto						
Atúfenos	1 (1,3)	-	-	8 (10,8)	-	-
Trastornos oculares						
Conjuntivitis	9 (12,0)	-	-	0 (0)	-	-
Trastornos genéticos, familiares y congénitos Tricomegalia	5 (6,7)	-	-	0 (0)	-	-
Trastornos hepatobiliares						

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hiperbilirrubinemia	5 (6,7)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal	1 (1,3)	-	-	3 (4,1)	-	-
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incl. quistes y granulocitos) Dolor tumoral	0 (0)	-	-	3 (4,1)	-	-

Solo se tuvo en cuenta una sola ocurrencia de una misma reacción adversa en un paciente
* incluye 1 insuficiencia respiratoria de Grado 5; ** 1 infección de Grado 5

En el estudio EURTAC, fallecieron ocho (9%) y 12 (14%) de los pacientes debido a las reacciones adversas independientemente de la causalidad en el grupo que recibió quimioterapia y en el que recibió erlotinib, respectivamente. En el grupo al que se administró erlotinib, ARDs de Grado 5 probablemente relacionados con el tratamiento incluyeron un caso de hepatotoxicidad con probable síndrome hepatorrenal, un caso de un evento similar a la IDL (es decir, neumonitis) y un caso de hemorragia gastrointestinal. Se informaron cinco infecciones e infestaciones mortales (neumonía, septicemia, infección en las vías respiratorias superiores) en el grupo que recibió erlotinib comparado con 1 caso en el grupo que recibió quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

No han sido comunes los informes de perforaciones gastrointestinales (menos del 1% de los pacientes) con el tratamiento con erlotinib, pero algunos casos han tenido resultados mortales.
Se han informado comúnmente casos de hemorragia gastrointestinal, que incluyen algunos casos mortales asociados con la administración concomitante de warfarina y otros con la administración concomitante de AINEs.

Trastornos oculares

Comúnmente se han informado casos de queratitis en ensayos clínicos llevados a cabo con erlotinib. Muy raramente se han informado perforaciones de la córnea o úlceras en pacientes bajo tratamiento con erlotinib.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Muy comúnmente se han informado casos de exantema en pacientes que recibían erlotinib y, en general, se manifiesta como un exantema eritematoso o papulopustular leve o moderado, que puede ocurrir o empeorar en las áreas expuestas al sol. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol usen ropa para protegerse y/o protección solar (por ejemplo, que contenga minerales). Comúnmente se han observado casos de acné, dermatitis acneiforme y foliculitis; la mayoría de estos eventos fueron leves o moderados y no revistieron gravedad. También comúnmente se informaron casos de fisuras de la piel (la mayoría sin revestir gravedad alguna) y, en la mayoría de los casos, estuvieron asociados al exantema y a la piel seca. Otras reacciones cutáneas leves como la hiperpigmentación se observaron infrecuentemente (en menos del 1% de los pacientes).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se informaron afecciones vesiculares, ampollas y exfoliación de la piel que incluyen casos muy raros que sugieren el síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales.
Se informaron también cambios en el cabello y en las uñas (la mayoría no revistió gravedad), los cuales fueron detectados en ensayos clínicos. Comúnmente se informaron casos de paroniquia e hirsutismo; infrecuentemente se informaron casos de uñas frágiles y quebradizas. Asimismo, se informaron casos de crecimiento anormal de pestañas: pestañas encarnadas, crecimiento excesivo y engrosamiento.

Trastornos hepatobiliares

Se han observado comúnmente anomalías en las pruebas de la función hepática (que incluyen elevación de: alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], bilirrubina). Estas anomalías fueron principalmente leves o moderadas respecto de su gravedad, fueron transitorias en su naturaleza o estuvieron asociadas con metástasis en el hígado. Las elevaciones de la ALT de Grado 2 (>2,5 a 5,0 x ULN) se produjeron en el 4% y en <1% de los pacientes tratados con erlotinib y con el placebo, respectivamente. No se observaron elevaciones de Grado 3 (<5,0 a 20,0 x ULN) en los pacientes tratados con erlotinib. Se han informado casos mortales de insuficiencia hepática, que incluyen el síndrome hepatorrenal, durante el uso de erlotinib. Los factores de confusión en algunos casos incluyeron la enfermedad hepática pre-existente, disfunción hepática y/o medicaciones hepatotóxicas concomitantes.

Reacciones adversas al fármaco reportadas en su post-comercialización:

Trastornos del sistema nervioso:

Dolores de cabeza y mareos

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:

Cambios en el cabello y las uñas, dermatitis acneiforme, eritema, hirsutismo, cambios en cejas y pestañas, paroniquia y uñas frágiles y quebradizas, fototoxicidad cutánea inducida por radioterapia

Trastornos oculares:

Uveítis

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han tolerado dosis orales únicas de erlotinib de hasta 1000 mg en pacientes sanos, y de hasta 1600 mg administradas como una única dosis una vez por semana en pacientes con cáncer.
Las dosis diarias repetidas, dos veces al día, de 200 mg en pacientes sanos fueron escasamente toleradas al cabo de unos pocos días de la administración. En base a los datos de estos estudios, pueden ocurrir reacciones adversas intensas como: diarrea, exantema y, posiblemente, elevación de la transaminasa hepática a una dosis mayor a la recomendada (150 mg).

En caso de sospecha de sobredosificación deberá interrumpirse su administración, instaurar tratamiento sintomático y medidas de soporte.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MODO DE CONSERVACIÓN:
Consérvese a temperatura entre 15º y 30º C.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel. (54-11)4001-2061

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá
Acondicionado por: Apotex Inc. – 4100 Weston RD. – Toronto – Ontario – Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de revisión del último prospecto

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
APOTEX SA
CUIT 30708136952
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

APO-ERLOTINIB
ERLOTINIB (como Clorhidrato) 100 mg
Comprimidos recubiertos
Apotex S.A.

Certificado N°

Lote: Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
APOTEX SA
CUIT 30708136952
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

APO-ERLOTINIB
ERLOTINIB (como Clorhidrato) 150 mg
Comprimidos recubiertos
Apotex S.A.

Certificado N°

Lote: **Vencimiento:**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
APOTEX SA
CUIT 30708136952
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

APO ERLOTINIB
ERLOTINIB (como Clorhidrato) 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Formula:
Cada comprimido contiene 100 mg de Erlotinib (como Clorhidrato de Erlotinib).

Excipientes: lactosa anhidra 115,4 mg, celulosa microcristalina 50 mg, croscarmelosa sódica 21,7 mg, estearato de magnesio 3 mg, dióxido de silicio coloidal 0,666 mg, hidroxipropil metil celulosa 4,5 mg, hiproxipropil celulosa 1,5 mg, trietil citrato 0,75 mg, dióxido de titanio 2,25 mg.

Posología:
Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:
Consérvese a temperatura entre 15º y 30º C.

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

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Acondicionado por: Apotex Inc. – 4100 Weston RD. – Toronto – Ontario – Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
APOTEX SA
CUIT 30708136952
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

APO ERLOTINIB
ERLOTINIB (como Clorhidrato) 150 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Formula:
Cada comprimido contiene 150 mg de Erlotinib (como Clorhidrato de Erlotinib).

Excipientes: lactosa anhidra 173,1 mg, celulosa microcristalina 75 mg, croscarmelosa sódica 32,5 mg, estearato de magnesio 4,5 mg, dióxido de silicio coloidal 1 mg, hidroxipropil metil celulosa 6,75 mg, hiproxipropil celulosa 2,25 mg, trietil citrato 1,125 mg, dióxido de titanio 3,38 mg.

Posología:
Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:
Consérvese a temperatura entre 15º y 30º C.

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

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Acondicionado por: Apotex Inc. – 4100 Weston RD. – Toronto – Ontario – Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
APOTEX SA
CUIT 30708136952
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 07 DE JUNIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4775

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

CERTIFICADO N° 58978

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: APOTEX S.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7393

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: APO-ERLOTINIB

Nombre Genérico (IFA/s): ERLOTINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ERLOTINIB 100 mg COMO ERLOTINIB CLORHIDRATO 109,3 mg

Excipiente (s)
LACTOSA ANHIDRA 115,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 50 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 21,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL NF 0,666 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4,5 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 1,5 mg CUBIERTA 1
TRIETILCITRATO 0,75 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,25 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

epidérmico humano Tipo 1/ de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: APO ERLOTINIB/ERLOTINIB comprimidos recubiertos está indicado como: • Monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés) metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de al menos un régimen quimioterápico anterior y cuando la expresión del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es positiva o desconocida. • Monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés) metastásico o localmente avanzado con enfermedad estable después de cuatro ciclos de quimioterapia de un régimen de primera línea con platino. • Monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, en idioma inglés) localmente avanzado (etapa III b, que no responde al tratamiento curativo) o metastásico (etapa IV) con mutaciones activadoras del EGFR.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC	150 SIGNET DRIVE	TORONTO	CANADÁ (CANADÁ)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC	4100 WESTON RD.	TORONTO	CANADÁ (CANADÁ)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

APOTEX INC	4100 WESTON RD.	TORONTO	CANADÁ (CANADÁ)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX S.A.	LEGAJO 7393	CAAGUAZÚ Nº 7235	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

Nombre comercial: APO-ERLOTINIB

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 163,9 mg

Excipiente (s)
LACTOSA ANHIDRA 173,1 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 75 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 32,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL NF 1 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 6,75 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 2,25 mg CUBIERTA 1
TRIETILCITRATO 1,125 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO USP 3,38 mg CUBIERTA 1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 3 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE03

Acción terapéutica: Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano Tipo 1/ de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: APO ERLOTINIB/ERLOTINIB comprimidos recubiertos está indicado como: • Monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés) metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de al menos un régimen quimioterápico anterior y cuando la expresión del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es positiva o desconocida. • Monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés) metastásico o localmente avanzado con enfermedad estable después de cuatro ciclos de quimioterapia de un régimen de primera línea con platino. • Monoterapia para el tratamiento de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, en idioma inglés) localmente avanzado (etapa III b, que no responde al tratamiento curativo) o metastásico (etapa IV) con mutaciones activadoras del EGFR.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC	150 SIGNET DRIVE	TORONTO	CANADÁ (CANADÁ)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC	4100 WESTON RD.	TORONTO	CANADÁ (CANADÁ)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC	4100 WESTON RD	TORONTO	CANADÁ (CANADÁ)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX S.A.	LEGAJO 7393	CAAGUAZÚ Nº 7235	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000129-18-6

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -